



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

GUÍA DE LA OMS SOBRE

Detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas



GUÍA DE LA OMS SOBRE

Detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Versión oficial en español de la obra original en inglés
WHO Guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women
© World Health Organization 2017
ISBN: 978-92-4-155009-3

Guía de la OMS sobre detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas
ISBN: 978-92-75-32173-7
eISBN: 978-92-75-32174-4

© Organización Panamericana de la Salud 2019

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante".

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta: Guía de la OMS sobre detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP): Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

ÍNDICE

Agradecimientos	iii
Abreviaturas y acrónimos	iv
Resumen	1
¿Por qué esta guía?	2
Objetivos	2
Métodos	2
Recomendaciones	3
Presentación general de las directrices sobre prevención, tratamiento y atención de infecciones de transmisión sexual (ITS)	6
Epidemiología y carga de morbilidad de las infecciones de transmisión sexual	6
¿Por qué nuevas directrices sobre prevención, tratamiento y atención de las ITS?	6
Método de revisión de las directrices sobre ITS	7
Referencias	9
1. Introducción	10
1.1 Epidemiología y carga de morbilidad	10
1.2 Detección y diagnóstico en laboratorio	10
1.3 ¿Por qué nuevas recomendaciones?	12
1.4 Objetivos	12
1.5 Público destinatario	12
1.6 Estructura de la guía	12
2. Métodos	13
2.1 Grupo de Elaboración de Directrices (GED)	13
2.2 Preguntas y resultados	13
2.3 Revisión de la bibliografía científica	14
2.4 Formulación de recomendaciones	14
2.5 Gestión de los conflictos de intereses	15
3. Difusión y actualización de la guía	16
3.1 Difusión	16
3.2 Actualización de las directrices sobre ITS y reacciones de los usuarios	16
4. Recomendaciones sobre detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas	17
4.1 Recomendación sobre la detección de la sífilis en embarazadas	17
4.2 Recomendaciones sobre las estrategias de detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas	18
4.3 Recomendaciones sobre el tratamiento de la sífilis en embarazadas	20

5. Consideraciones en torno a la implementación de las recomendaciones	22
5.1 Adaptación, implementación y seguimiento	22
5.2 Consideraciones sobre la implementación de la detección y el tratamiento prenatal de la sífilis	22
5.3 Estrategias flujogramas de detección y tratamiento	24
5.4 Interpretación de los resultados de las pruebas de detección de la sífilis	26
5.5 Procedimientos de laboratorio y control de calidad	27
6. Implicancia en futuras investigaciones	28
Referencias	29
Anexo A. Equipos que participan en la elaboración de directrices sobre ITS	30
Comité Directivo de la OMS en materia de ITS	30
Metodólogos	32
Equipo de revisión sistemática: Universidad McMaster	32
Grupo de Elaboración de Directrices sobre ITS	36
Grupo de Elaboración de Directrices sobre ITS: grupo de trabajo sobre la sífilis	36
Grupo Externo de Revisión en materia de ITS: grupo de trabajo sobre la sífilis	36
Anexo B. Métodos detallados de elaboración de la guía	39
Preguntas y resultados	39
Preguntas y resultados prioritarios en relación con la detección y el tratamiento de la sífilis en embarazadas	40
Revisión de la bibliografía científica	41
Aplicación del método GRADE para formular las recomendaciones	44
Anexo C. Lista de referencias de la bibliografía científica examinada	45
Referencias relativas a la comparación tamizaje versus no tamizaje	45
Referencias relativas a las distintas estrategias de detección	46

Anexos en línea consultables en:

www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-ANC-screenandtreat-guidelines/en/

Anexo D en línea. Cuadros de datos y marcos de decisión científicamente fundamentada

Anexo E en línea. Resumen de las declaraciones de intereses y gestión de los conflictos de intereses

AGRADECIMIENTOS

El Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desea agradecer a los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices sobre infecciones de transmisión sexual (ITS) su disponibilidad y dedicación permanentes, que han hecho posible la elaboración de esta guía. El Departamento expresa también su gratitud al Grupo Externo de Revisión en materia de ITS por el examen colegiado de esta guía y agradece al Comité Directivo de la OMS sus aportaciones. Más abajo vienen relacionados los integrantes de cada grupo, cuyas señas completas se facilitan en el anexo A.

Debemos especial agradecimiento a la Dra. Nancy Santesso, metodóloga de la guía que también dirigió el proceso de revisión sistemática, por su ímprobo trabajo y su indesmayable entrega al proceso de elaboración de esta guía. Vaya también nuestra gratitud a los integrantes del equipo de revisión sistemática de la Universidad McMaster.

Agradecemos el apoyo general que nos ha prestado la Secretaría del Comité de Examen de Directrices de la OMS durante todo el proceso de elaboración de la guía, y especialmente la labor de la Dra. Susan Norris.

A Theresa Ryle debemos agradecer su respaldo administrativo, y a 400 Communication su ayuda con el trabajo de diseño y maquetación de la guía. La corrección de estilo y de pruebas corrió a cargo de la Sra. Jane Patten, de Green Ink (Reino Unido).

La Dra. Teodora Wi dirigió el proceso de elaboración de la guía y la Dra. Nathalie Broutet lo codirigió bajo la supervisión del Dr. James Kiarie y la guía del Dr. Ian Askew. Charifa Zemouri secundó el proceso en todo momento.

FINANCIACIÓN

La preparación e impresión de esta guía fueron costeadas exclusivamente por el Programa Especial PNUD/UNFPA/UNICEF/OMS/Banco Mundial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana (HRP). No se solicitó ni utilizó ninguna fuente externa de financiación.

PARTICIPANTES EN LA GUÍA DE LA OMS SOBRE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS EN EMBARAZADAS

Grupo de Elaboración de Directrices sobre ITS (GED-ITS)

Presidentes: Judith Wasserheit, Holger Schünemann y Patricia García.

Miembros: Yaw (Sax) Adu-Sarkodie, Andrew Amato, Gail Bolan, John Chungalucha, Xiang-Sheng Chen, Harrel Chesson, Craig Cohen, Francisco García, Suzanne Garland, Sarah Hawkes, Mary Higgins, King Holmes, Jeffrey Klausner, David Lewis, Nicola Low, David Mabey, Angélica Espinosa Miranda, Nelly Mugo, Saiqa Mullick, Francis Ndowa, Joel Palefsky, Keith Radcliffe, Ulugbek Sabirov, Judith Stephenson, Richard Steen, Magnus Unemo, Bea Vuylsteke, Anna Wald, Thomas Wong y Kimberly A. Workowski.

Grupo de trabajo sobre la sífilis del GED-ITS: Gail Bolan, John Chungalucha, Xiang-Sheng Chen, Patricia García, Suzanne Garland, Jeffrey Klausner, David Mabey, Saiqa Mullick, Joel Palefsky, Ulugbek Sabirov y Richard Steen.

Grupo Externo de Revisión en materia de ITS: Laith Abu-Raddad, Chris Akolo, Adele Schwartz Benzaken, Mircea Betiu, Anupong Chitwarakorn, Carolyn Deal, Margaret Gale-Rowe, William M. Geisler, Mary Kamb, Amina El Kettani, Mizan Kiros, Ahmed Latif, Philippe Mayaud, David McCartney, Ali M. Mir, Nuriye Ortayli, Pablo Sánchez, Khantanouvieng Sayabounthavong y Aman Kumar Singh.

Comité Directivo de la OMS:

Oficinas regionales de la OMS: Massimo Ghidinelli, Hamida Khattabi, Lali Khotenashvili, Ornella Lincetto, Ying-Ru Lo, Frank Lulu y Razia Pendse.

Sede de la OMS: Moazzam Ali, Avni Amin, Rachel Baggaley, Venkatraman Chandra-Mouli, Jane Ferguson, Mario Festin, Mary Lyn Gaffield, Antonio Gerbase, Sami Gottlieb, Frances McConville, Lori Newman, Annette Mwansa Nkowane, Anita Sands, Igor Toskin y Marco Vitoria.

Secretaría ITS de la OMS: Ian Askew, Teodora Elvira Wi (dirección de la elaboración de directrices), Nathalie Broutet (codirección), James Kiarie y Charifa Zemouri.

Equipo de revisión sistemática: Nancy Santesso (dirección), Angela Barbara, Housne Begum, Janna-Lina Kerth, Gian Paolo Morgano, Kristie Poole, John Riva, Nicole Schwab, Matthew Ventresca, Yuan Zhang y Andrew Zikic (miembros).

Metodóloga: Nancy Santesso.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FTA-ABS	absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes
GED	Grupo de Elaboración de Directrices
GRADE	Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones
IC	intervalo de confianza
ITS	infección de transmisión sexual
MSH	Management Sciences for Health
PICO	población, intervención, comparación, resultado
PRS	prueba rápida de la sífilis
RPR	reagina plasmática rápida
sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TPHA	ensayo de hemaglutinación de <i>Treponema pallidum</i>
TPPA	ensayo de aglutinación de partículas de <i>Treponema pallidum</i>
VDRL	Venereal Diseases Research Laboratory
VHS	virus del herpes simple
VHS-2	virus del herpes simple de tipo 2
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	virus del papiloma humano

GUÍA DE LA OMS SOBRE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS EN EMBARAZADAS

RESUMEN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un importante problema de salud pública en todo el mundo, que afecta a la calidad de vida y se acompaña de importantes niveles de morbilidad y mortalidad. Estas infecciones influyen directamente en la salud infantil y reproductiva porque traen consigo infertilidad, cánceres y complicaciones del embarazo. También tienen una influencia indirecta porque facilitan la transmisión por vía sexual del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pesando así igualmente en la economía de los países y las personas. Cada día, más de un millón de personas contraen una infección de transmisión sexual. Se calcula que en 2012 hubo en el mundo 357 millones de nuevos casos de ITS curables (blenorragia, clamidiasis, sífilis o tricomoniasis) que afectaron a adultos de entre 15 y 49 años de edad, entre ellos 5,6 millones de casos de sífilis. El número de casos prevalentes de sífilis asciende, según las estimaciones, a unos 18 millones.

La sífilis es una ITS causada por la bacteria *Treponema pallidum* que produce importantes tasas de morbilidad y mortalidad. Se transmite por contacto sexual con lesiones infecciosas de las mucosas o excoriaciones cutáneas, por transfusión sanguínea y también de la embarazada al feto por vía placentaria.

Cuando la infección materna no se detecta y se trata en una fase temprana del embarazo, la sífilis que la madre transmite al niño (sífilis congénita) suele tener consecuencias devastadoras para el feto. La sífilis congénita impone una elevada carga de morbilidad y mortalidad. Se calcula que en 2012 causó en el mundo alrededor de 350 000 casos de embarazo con desenlace adverso: 143 000 muertes fetales tempranas/prenatales, 62 000 muertes neonatales, 44 000 partos prematuros o bebés nacidos con insuficiencia ponderal y 102 000 casos de infección del bebé. La mayoría de las sífilis primarias o secundarias no tratadas que afectan a mujeres gestantes provocan graves complicaciones del embarazo. Las infecciones sifilíticas latentes (asintomáticas) durante la gestación también causan resultados adversos de gravedad en más de la mitad de los casos. Es fácil curar al feto administrando un tratamiento, y el riesgo de que sufra efectos perjudiciales es mínimo cuando la madre recibe un tratamiento adecuado en las primeras fases del embarazo (de ser posible, antes del segundo trimestre).

¿POR QUÉ ESTA GUÍA?

Desde 2003, año en que la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó sus *Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual*, la epidemiología de las ITS ha ido evolucionando, al igual que han progresado los métodos de prevención, diagnóstico y atención integral de estas infecciones, lo cual requiere actualización en las estrategias de manejo de las ITS.

En muchos países del mundo se recomienda someter sistemáticamente a todas las embarazadas a una prueba de detección de la sífilis en la primera consulta de atención prenatal, práctica que se viene extendiendo con rapidez en todos aquellos países comprometidos con la estrategia de eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis (ETMI). Casi siempre, el tamizaje y el diagnóstico de la sífilis se basan en la realización de pruebas serológicas. Los recientes avances en la elaboración de pruebas rápidas treponémicas aportan nuevas opciones de tamizaje al set clásico de herramientas de detección, que comprende pruebas treponémicas (como la TPPA o la TPHA) y pruebas no treponémicas (como la RPR o la VDRL) realizadas en laboratorio. Los países necesitan con urgencia directrices sobre la detección de la sífilis en el curso del embarazo.

Esta guía contiene recomendaciones actualizadas para detectar y tratar la sífilis en mujeres gestantes, basadas en los datos científicos más recientes y en las pruebas serológicas existentes para detectar la enfermedad. Las recomendaciones relativas al tratamiento de la sífilis en embarazadas, retomadas directamente de la guía de la OMS para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis) de 2016, remiten además al lector a las recomendaciones que también figuran en esta publicación de 2016 referidas específicamente al tratamiento de la sífilis congénita (ofreciéndole, para mayor facilidad, los enlaces correspondientes).

Esta publicación es uno de varios módulos de referencia para ITS específicas. Otros módulos aprobados por el Comité de Examen de Directrices de la OMS son los relativos al tratamiento de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* (clamidiasis), *Neisseria gonorrhoeae* (blenorragia), el virus del herpes simple genital (VHS genital) y *Treponema pallidum* (sífilis). Estos módulos han sido elaborados en forma conjunta y están vinculados entre sí. Además, se seguirá trabajando para elaborar directrices sobre manejo sintomático, detección y diagnóstico en laboratorio de ITS, atención clínica, prevención de las ITS y tratamiento de otras ITS. Todos estos módulos serán consolidados en un solo documento que constituirá una guía integral dedicada a las infecciones de transmisión sexual. Se recomienda fuertemente a los países que, a la hora de instituir protocolos nacionales estandarizados, tengan en cuenta las directrices mundiales actualizadas, adaptándolas a su propia situación epidemiológica y a sus propios datos de sensibilidad a los antimicrobianos.

OBJETIVOS

Esta guía responde a los objetivos siguientes:

- ofrecer orientaciones basadas en evidencia científica sobre la detección y el tratamiento de la sífilis en embarazadas; y
- ayudar a los países a actualizar sus directrices nacionales en esta materia.

MÉTODOS

Para elaborar esta guía se siguieron los métodos expuestos en la edición de 2014 del *Manual para la elaboración de directrices* de la OMS. El Grupo de Elaboración de Directrices (GED), formado por un elenco internacional de expertos en infecciones de transmisión sexual, especialistas en los aspectos clínicos, investigadores y administradores de programa, definió un orden de prioridades entre todas las cuestiones relacionadas con la detección y el tratamiento de la sífilis en embarazadas. Una metodóloga y un equipo de revisión sistemática de la Universidad McMaster, que es Centro Colaborador de la OMS sobre "Políticas basadas en evidencia científica", procedieron de forma independiente a efectuar revisiones sistemáticas de la bibliografía científica, o a actualizar las ya existentes, en busca de datos sobre la eficacia y exactitud diagnóstica de diferentes estrategias de detección y tratamiento de la sífilis. También se realizaron análisis de costo-efectividad para fundamentar las recomendaciones. Todo este acervo de datos científicos fue evaluado con el método de "Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones" (GRADE) y presentado al GED. A los miembros de este grupo se les requirió una declaración de intereses, y los eventuales conflictos de intereses, fueron tratados de acuerdo a las directrices de la OMS en la materia, y declarados antes de que el GED debatiera y ultimara las recomendaciones. El GED redactó asimismo una sección dedicada a las perspectivas que todo ello abre de cara a futuras investigaciones.

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones sintetizadas en los cuadros 1 y 2 se aplican a las estrategias de detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas en diferentes entornos de atención sanitaria, lo que incluye indicaciones sobre la secuencia óptima de pruebas sistemáticas de detección (cribado) y los métodos idóneos para dispensar el subsiguiente tratamiento. La guía de la OMS para el tratamiento de

Treponema pallidum (sífilis), publicada en 2016, ya contenía recomendaciones actualizadas para tratar la sífilis en mujeres gestantes y para tratar la sífilis congénita. En la presente guía se incluyen las mismas recomendaciones para el tratamiento de la sífilis en embarazadas (véase el cuadro 2) con objeto de propiciar una atención integral del embarazo ofreciendo recomendaciones tanto para el diagnóstico como para el tratamiento

Cuadro 1. Resumen de las recomendaciones sobre estrategias de detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas

Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia científica
Detección de la sífilis en la madre	
<p>Recomendación 1</p> <p>En la guía de la OMS sobre ITS se recomienda realizar a todas las embarazadas a una prueba de detección de la sífilis en la primera consulta de atención prenatal.</p> <p><i>Observaciones.</i> Esta recomendación se aplica a todo tipo de entornos, sea cual sea el nivel de prevalencia de la sífilis.</p>	<p><i>Recomendación fuerte, evidencia científica de calidad moderada</i></p>
Estrategias de detección^a	
<p>Recomendación 1</p> <p>Para entornos caracterizados por una escasa cobertura de detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas y por numerosas pérdidas de contacto durante el seguimiento de las mujeres gestantes o por una escasa capacidad de laboratorio, en la guía de la OMS sobre ITS se propone efectuar pruebas <i>in situ</i> (estrategias A, B y C), en lugar de aplicar la clásica estrategia de detección y tratamiento con pruebas practicadas en un laboratorio externo.</p>	<p><i>Recomendación fuerte, evidencia científica de calidad moderada</i></p>
<p>Recomendación 3</p> <p>Para entornos con una baja prevalencia de sífilis (inferior al 5%), en la guía de la OMS sobre ITS se propone utilizar, como estrategia de detección en embarazadas, una prueba rápida de la sífilis (PRS) única <i>in situ</i> (estrategia A), en lugar de una prueba de reagina plasmática rápida (RPR) única <i>in situ</i> (estrategia B).</p>	<p><i>Recomendación condicional, evidencia científica de baja calidad</i></p>
<p>Recomendación 4</p> <p>Para entornos con una elevada prevalencia de sífilis (igual o superior al 5%), en la guía de la OMS sobre ITS se propone realizar una prueba rápida de la sífilis (PRS) <i>in situ</i> y, de resultar esta positiva, administrar una primera dosis de tratamiento y efectuar una prueba de reagina plasmática rápida (RPR) para después, si esta prueba RPR también es positiva, dispensar tratamiento en función de la duración de la sífilis (estrategia C). En la guía de la OMS sobre ITS se propone esta secuencia de pruebas y tratamientos en lugar de una PRS única <i>in situ</i> (estrategia A) o una prueba RPR única <i>in situ</i> (estrategia B).</p> <p><i>Observaciones.</i> Estas recomendaciones no se aplican a los países que estén en condiciones de implantar estrategias de detección en laboratorio y tratamiento adecuados (de gran calidad). La aplicación de tales estrategias y/o secuencias de pruebas, sin embargo, puede resultar problemática en ciertos contextos. Cuando no haya recursos suficientes para efectuar una secuencia de pruebas, se propone realizar una prueba rápida de la sífilis (PRS) única <i>in situ</i> (estrategia A) para asegurar una mayor cobertura de tamizaje, aunque ello suponga tratar innecesariamente a un cierto número de embarazadas a resultados de la elevada tasa de falsos positivos. Con arreglo a las pautas marcadas en la guía de la OMS para el tratamiento de <i>Treponema pallidum</i> (sífilis)^b, el tratamiento dependerá de la duración de la sífilis.</p>	<p><i>Recomendación condicional, evidencia científica de baja calidad</i></p>

^a Nota. En la sección 5.3 del cuerpo principal del documento se exponen y presentan en forma de flujograma las diversas estrategias de detección y tratamiento aquí mencionadas (estrategias A a D).

^b WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2016 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>)

Cuadro 2. Resumen de las recomendaciones existentes sobre el tratamiento de la sífilis en embarazadas

Recomendaciones	Fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia científica
Sífilis temprana (primaria, secundaria y sífilis latente temprana de duración inferior a dos años)	
<p>Recomendación 5 Para embarazadas con sífilis temprana, en la guía de la OMS sobre ITS se recomienda administrar una única dosis de 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica, por vía intramuscular antes que no dispensar tratamiento alguno.</p> <p>Recomendación 6 Para embarazadas con sífilis temprana, en la guía de la OMS sobre ITS se propone privilegiar la administración, de una única dosis por vía intramuscular, de 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica, antes que la administración intramuscular de 1,2 millones de unidades de penicilina procaínica una vez al día durante 10 días.</p> <p>Cuando no sea posible administrar penicilina benzatínica ni procaínica (p.ej. en caso de alergia a la penicilina, sin posibilidad de desensibilizar a la persona) o no se disponga de ellas (p.ej. en caso de desabastecimiento), en la guía de la OMS sobre ITS se propone administrar, con cautela, 500 mg de eritromicina por vía oral cuatro veces al día durante 14 días o 1 g de ceftriaxona por vía intramuscular una vez al día durante 10 a 14 días o 2 g de azitromicina por vía oral en una sola toma.</p> <p><i>Observaciones.</i> Aunque la eritromicina y la azitromicina tratan a la embarazada, no permiten tratar al feto porque no atraviesan por completo la barrera placentaria. Ello obliga a tratar al recién nacido poco después del parto (véanse las recomendaciones 9 y 10 de la guía de la OMS para el tratamiento de la sífilis, referidas a la sífilis congénita). La ceftriaxona, además de ser inyectable, es una opción onerosa. En cuanto a la doxiciclina, no debería utilizarse en mujeres gestantes. Así pues, dado que la sífilis durante el embarazo puede dar lugar a graves complicaciones en el feto o el recién nacido, es preciso evitar el desabastecimiento de penicilina benzatínica destinada a la atención prenatal.</p>	<p><i>Recomendación fuerte, evidencia científica de muy baja calidad</i></p> <p><i>Recomendación condicional, evidencia científica de muy baja calidad</i></p>

PRESENTACIÓN GENERAL DE LAS DIRECTRICES SOBRE PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y ATENCIÓN DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE MORBILIDAD DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un importante problema de salud pública en todo el mundo, que afecta a la calidad de vida y se acompaña de importantes niveles de morbilidad y mortalidad. Estas infecciones influyen directamente en la salud infantil y reproductiva porque traen consigo infertilidad, cánceres y complicaciones del embarazo. También tienen un impacto indirecto porque facilitan la transmisión sexual del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con impacto en la economía de los países y de las personas. Las acciones de prevención y control de las ITS son un componente indispensable de los servicios integrales de salud sexual y reproductiva que se necesitan para alcanzar las metas del tercer Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) (*Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades*), a saber: meta 3.2 – poner fin a las muertes evitables de recién nacidos y de niños menores de 5 años; meta 3.3 – poner fin a las epidemias de sida y de otras enfermedades transmisibles; meta 3.4 – reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles y promover la salud mental y el bienestar; meta 3.7 – garantizar el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva; y meta 3.8 – lograr la cobertura universal de salud.

En el mundo entero hay más de un millón de personas que cada día contraen una infección curable de transmisión sexual. Según los cálculos, en 2012 hubo en el mundo 357 millones de nuevos casos de ITS curables que afectaron a adultos de entre 15 y 49 años de edad: 131 millones de casos de clamidiasis, 78 millones de casos de blenorragia, 6 millones de casos de sífilis y 142 millones de casos de tricomoniasis (1). La prevalencia de algunas ITS virales es igualmente elevada: se estima que en todo momento hay unos 417 millones de personas infectadas por el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) (2) y unos 291 millones de mujeres portadoras del virus del papiloma humano (VPH) (3). La carga de infecciones de transmisión sexual, que difiere según la región y el género, alcanza sus niveles máximos en los países con escasos recursos.

Cuando no son diagnosticadas ni tratadas, las ITS curables pueden dar lugar a graves complicaciones y secuelas, como enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, embarazo ectópico, aborto, muerte fetal o infecciones congénitas. Se estima que en 2012 hubo 930 000 casos de sífilis materna que desembocaron en 350 000 resultados adversos del embarazo, en particular muerte prenatal o neonatal, nacimiento prematuro e infección del bebé (4). En 2010 las ITS curables causaron la pérdida de cerca de 11 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) (5). Entre las consecuencias psicológicas de estas infecciones se destacan la estigmatización, el sentimiento de vergüenza y la pérdida de autoestima. También se

ha descrito la vinculación de las ITS con la ruptura de relaciones y con la violencia de género (6).

Las ITS, tanto ulcerativas como no ulcerativas, multiplican el riesgo de transmitir o contraer el VIH (7, 8). Las infecciones causantes de úlceras genitales entrañan el riesgo más elevado de transmisión del VIH, riesgo que, además de las ITS ulcerativas curables (como pueden ser la sífilis o el chancroide), también acrecientan sensiblemente las infecciones por el VHS-2, que son muy prevalentes (9). Se ha demostrado que las ITS no ulcerativas, como la blenorragia, la clamidiasis o la tricomoniasis, incrementan la transmisión del VIH mediada por la excreción del virus por vía genital (10). Para reducir la transmisión del VIH y lograr un mejor estado de salud sexual y reproductiva es indispensable pues tratar las ITS con los medicamentos adecuados en el momento oportuno (11). De ahí la necesidad de redoblar esfuerzos para potenciar el diagnóstico y tratamiento de las ITS.

¿POR QUÉ ES NECESARIO DISPONER DE NUEVAS DIRECTRICES SOBRE PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y ATENCIÓN DE LAS ITS?

Desde 2003, año en que la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó sus *Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual*, la epidemiología de las ITS ha ido evolucionando, al igual que han progresado los métodos de prevención, diagnóstico y atención integral de estas infecciones, lo que obliga ahora a trabajar de otra manera para su abordaje. De hecho, desde 2006 un 88% de los países han actualizado sus directrices o recomendaciones nacionales en la materia (12). Por todo ello, para ayudar a los países a integrar las novedades en un sistema nacional que permita prevenir y tratar las ITS eficazmente, hacen falta pautas mundiales actualizadas, que recojan y tengan en cuenta la evidencia científica más reciente y las opiniones de especialistas.

Es urgente actualizar las recomendaciones terapéuticas mundiales para responder eficazmente a la evolución de los patrones de resistencia a los antimicrobianos que presentan las ITS, especialmente en el caso de *Neisseria gonorrhoeae*. Para reducir el riesgo de que sigan apareciendo nuevas resistencias es esencial contar con protocolos de tratamiento eficaces, que tengan en cuenta los patrones de resistencia tanto mundiales como locales. Se extendió la resistencia gonocócica a las quinolonas, cuando era antes el tratamiento de primera línea y también hay una pérdida de sensibilidad a las cefalosporinas de más amplio espectro (tercera generación), que constituyen otro tratamiento de primera línea para la blenorragia (13). Se ha descrito resistencia a la azitromicina, y fallo terapéutico, en cepas de *Treponema pallidum*, *N. gonorrhoeae* y *Mycoplasma genitalium*. Además, se han notificado casos de fallo

terapéutico con tetraciclinas y macrólidos empleados contra *Chlamydia trachomatis* (14, 15). También se han descrito, en *Trichomonas vaginalis*, resistencias de bajo nivel a los nitroimidazoles, que son el único tratamiento existente (16). En una reunión consultiva organizada por la OMS, expertos en infecciones de transmisión sexual recomendaron que se actualizaran las directrices de 2003 de la OMS en referencia a los tratamientos de primera y segunda línea contra *C. trachomatis*, y que se aumentase hasta 250 mg la dosificación de ceftriaxona para el tratamiento de *N. gonorrhoeae*, acompañando esta medida de una vigilancia continua de la sensibilidad a los antimicrobianos, y que se estudiara el uso de azitromicina (una dosis única de 2 g) como tratamiento alternativo de la sífilis temprana (17).

La epidemiología de las ITS está cambiando, y en ciertas afecciones los patógenos virales empiezan a ser más prevalentes que los agentes bacterianos. Por ello es necesario contar con información actualizada para fundamentar estrategias de prevención y tratamiento adaptadas a cada contexto local. En un momento en que muchos países están cerca de eliminar infecciones bacterianas antes frecuentes (como el chancroide), una creciente proporción de las úlceras genitales se debe ahora a infecciones virales (17, 18). Por ello, tal como recomendaron los expertos asistentes a la reunión consultiva sobre las ITS, convendría ahora actualizar las guías de tratamiento de las úlceras genitales para incluir en ellas el tratamiento del VHS-2 y contemplar la posibilidad de prolongar el periodo de tratamiento de este virus. Además, en zonas con elevada prevalencia del VIH habría que plantearse el uso de un tratamiento supresor contra el VHS-2 (17). El carácter crónico y de por vida de las infecciones virales obliga también a prestar una renovada atención a la elaboración de estrategias eficaces de prevención, que incluyan un mayor acceso a las vacunas disponibles contra el virus del papiloma humano y la creación de nuevas vacunas contra el VHS-2.

En las directrices de 2003 de la OMS se recomendaba un abordaje sindrómico de las ITS. Se trata de marcar pautas de diagnóstico de las ITS atendiendo a la observación de conjuntos consistentes de síntomas y signos fácilmente reconocibles y de indicar un tratamiento que actúe contra la mayoría de los microorganismos que puedan ser causantes del síndrome. Los algoritmos de manejo sindrómico deben ser actualizados en función de evolucionando los cambios en la situación. Además de introducir cambios en el algoritmo relativo a las úlceras genitales, es preciso reconsiderar otros síndromes, en particular la leucorrea. También hay que poner al día el trabajo por síndromes con ciertas poblaciones clave. Urge, por ejemplo, incorporar un algoritmo de atención sindrómica de las infecciones anorrectales en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y en profesionales del sexo, pues hay un número considerable de esas infecciones que, en ausencia de directrices al respecto, pasan desapercibidas y no son tratadas (17).

La disponibilidad de nuevas pruebas rápidas de diagnóstico aplicables en el punto de atención (*in situ*) está cambiando el manejo de las ITS. La amplia disponibilidad de las pruebas rápidas para sífilis ha facilitado el tamizaje lo que permite empezar a tratar cuanto antes a las personas con resultados positivos. Se están realizando esfuerzos para crear pruebas de detección de otras ITS que se puedan aplicar *in situ*, lo que servirá para reforzar la atención sindrómica de los casos sintomáticos y para tener más posibilidades de detectar las infecciones asintomáticas (12). También ahí se necesitan directrices actualizadas, que incorporen las pruebas rápidas a la atención sindrómica de las ITS y proporcionen algoritmos de tamizaje y diagnóstico (17).

Aunque los recientes avances tecnológicos en materia de diagnóstico, tratamiento, vacunas y métodos de barrera multiplican las posibilidades de prevención y atención de las ITS, el acceso a esas tecnologías es aún escaso, en particular en aquellas zonas donde estas infecciones son más prevalentes. Para que las directrices mundiales de atención integral de las ITS revistan la máxima eficacia posible, es preciso que integren métodos concebidos para entornos con difícil acceso a las tecnologías modernas y métodos adaptados a los contextos donde estas tecnologías están disponibles.

Se recomienda fuertemente a los países que, a la hora de instituir protocolos nacionales estandarizados tengan en cuenta las directrices mundiales actualizadas, adaptándolas a su propia situación epidemiológica y a sus propios datos de sensibilidad a los antimicrobianos. La estandarización asegura que todos los pacientes reciban el tratamiento adecuado en todos los eslabones de los servicios de salud, optimiza la formación y supervisión del personal de atención sanitaria y facilita las compras de medicamentos. Se recomienda asimismo a los países que elaboren sus directrices nacionales para una atención eficaz de las ITS en estrecha consulta con sus especialistas en materia de ITS, salud pública y técnicas de laboratorio.

MÉTODO DE REVISIÓN DE LAS DIRECTRICES SOBRE ITS

Con el fin de instaurar un tratamiento efectivo para todas las ITS, la OMS tiene previsto proceder a una actualización por etapas de las directrices en la materia para abordar en ellas todo un conjunto de problemas e infecciones. La secretaría que en la OMS se ocupa de todo lo relacionado con el tema (Secretaría ITS de la OMS) ha propuesto un proceso en cuatro etapas, propuesta a la que han suscripto los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices sobre ITS (GED-ITS) (véase, en el anexo A, la lista de miembros de todos los equipos participantes en el proceso). En el cuadro 3 se resumen las etapas y plazos propuestos.

Cuadro 3. Etapas de la elaboración de las directrices sobre ITS

Etapas	Temas	Plazos
Etapa 1	Tratamiento de ITS específicas : <i>Chlamydia trachomatis</i> (clamidiasis), <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (blenorragia), VHS-2 (herpes genital) y <i>Treponema pallidum</i> (sífilis). Detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas. Tratamiento sintomático de las ITS. Paquete de recomendaciones de atención clínica.	Noviembre 2013 – abril 2016 Mayo 2016 - diciembre 2017
Etapa 2	Prevención de las ITS: preservativos, comunicación para propiciar cambios de comportamiento, intervenciones biomédicas y vacunas.	2017–2018
Etapa 3	Tratamiento de ITS e infecciones del aparato reproductor no abordadas en la primera etapa: <i>Trichomonas vaginalis</i> (tricomoniasis), vaginosis bacteriana, <i>Candida albicans</i> (candidiasis), <i>Haemophilus ducreyi</i> (chancroide), <i>Klebsiella granulomatis</i> (donovanosis), virus del papiloma humano (VPH; verrugas genitales/cáncer cervicouterino), <i>Sarcoptes scabiei</i> (sarna) y <i>Phthirus pubis</i> (ladillas púbicas).	2017–2018
Etapa 4	Tamizaje y diagnóstico en laboratorio de las ITS.	2017–2018

La primera etapa está dedicada a formular recomendaciones de tratamiento de determinadas ITS, así como a otras cuestiones importantes e urgentes relacionadas con estas infecciones. Así, se han ido elaborando y publicando, en forma de módulos independientes, recomendaciones para tratar una u otra infección en particular:

- *Chlamydia trachomatis* (clamidiasis) (publicadas en 2016 [19])
- *Neisseria gonorrhoeae* (blenorragia) (publicadas en 2016 [20])
- VHS-2 (herpes genital) (publicadas en 2016 [21])
- *Treponema pallidum* (sífilis) (publicadas en 2016 [22])
- Detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas (la presente publicación).

Más adelante, también en el curso de esta primera etapa, se elaborará una guía sobre la atención sintomática de las ITS y un paquete de recomendaciones de atención clínica. La segunda etapa estará centrada en la elaboración de directrices para la prevención de ITS. Después, los módulos independientes elaborados en estas dos primeras etapas serán consolidados en un solo documento, que se publicará como guía completa de la OMS de atención integral de las ITS. En la tercera etapa se abordará el tratamiento de otras infecciones: *Trichomonas vaginalis* (tricomoniasis), vaginosis bacteriana, *Candida albicans* (candidiasis), *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Klebsiella granulomatis* (donovanosis), VPH (verrugas genitales/cáncer cervicouterino), *Sarcoptes scabiei* (sarna) y *Phthirus pubis* (ladillas púbicas). En la cuarta etapa se ofrecerán pautas sobre la detección y el diagnóstico en laboratorio de las ITS.

REFERENCIAS

1. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304. doi:10.1371/journal.pone.0143304.
2. Looker KJ, Magaret AS, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;10(1):e114989. doi:10.1371/journal.pone.0114989.
3. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453–9.
4. Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML, Turlapati P, Temmerman M, Broutet N, Newman LM. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. *Lancet Global Health*. 2016;4(8):e525–e533. doi:10.1016/S2214-109X(16)30135-8.
5. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
6. Gottlieb SL, Low N, Newman LM, Bolan G, Kamb M, Broutet N. Toward global prevention of sexually transmitted infections (STIs): the need for STI vaccines. *Vaccine*. 2014;32(14):1527–35. doi:10.1016/j.vaccine.2013.07.087.
7. Wasserheit JN. Epidemiological synergy: interrelationships between human immunodeficiency virus infections and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 1992;19(2):61–77.
8. Sexton J, Garnett G, Røttingen J-A. Metaanalysis and metaregression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted diseases on susceptibility to HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2005;32(6):351–7.
9. Glynn JR, Biraro S, Weiss HA. Herpes simplex virus type 2: a key role in HIV incidence. *AIDS*. 2009;23(12):1595–8. doi:10.1097/QAD.0b013e32832e15e8.
10. Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2008;35(11):946–59. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181812d15.
11. Cohen MS. Classical sexually transmitted diseases drive the spread of HIV-1: back to the future. *J Infect Dis*. 2012;206(1):1–2. doi:10.1093/infdis/jis303.
12. Progress report of the implementation of the global strategy for prevention and control of sexually transmitted infections: 2006–2015. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183117/1/9789241508841_eng.pdf, documento consultado el 24 de mayo de 2016).
13. Ndowa FJ, Ison CA, Lusti-Narasimhan M. Gonococcal antimicrobial resistance: the implications for public health control. *Sex Transm Infect*. 2013;89(Suppl 4):iv1–2. doi:10.1136/sextrans-2013-051394.
14. Horner PJ. Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. *Sex Transm Infect*. 2012;88(3):154–6. doi:10.1136/sextrans-2011-050385.
15. Wang S, John Papp, Stamm W, Peeling R, Martin D, Holmes K. Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for *Chlamydia trachomatis*: a meeting report. *J Infect Dis*. 2005;191:917–23.
16. Vázquez F, García J, Pérez F, Palacio V. *Trichomonas vaginalis*: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2001;19:114–24. doi:10.1016/S0213-005X(01)72580-3.
17. Report of the expert consultation and review of the latest evidence to update guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/RHR/11.37; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75194/1/WHO_RHR_11.37_eng.pdf, documento consultado el 24 de mayo de 2016).
18. Steen R. Eradicating chancroid. *Bull World Health Organ*. 2001;79(9):818–26.
19. WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/>, documento consultado el 3 de agosto de 2017).
20. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://who.int/reproductivehealth/publications/rtis/gonorrhoea-treatment-guidelines/en/>, documento consultado el 3 de agosto de 2017).
21. WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://who.int/reproductivehealth/publications/rtis/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>, documento consultado el 3 de agosto de 2017).
22. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>, documento consultado el 3 de agosto de 2017).

01

INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE ENFERMEDAD

La sífilis es una infección de transmisión sexual (ITS) causada por la bacteria *Treponema pallidum* que produce importantes tasas de morbilidad y mortalidad. La OMS calcula que en 2012 se produjeron en el planeta 5,6 millones de nuevos casos de sífilis en adolescentes y adultos de 15 a 49 años de edad, con una tasa de incidencia mundial de 1,5 casos por cada 1000 mujeres y 1,5 por cada 1000 varones. Los 18 millones de casos prevalentes de sífilis que según las estimaciones había en 2012 suponen una prevalencia mundial del 0,5% en mujeres y el 0,5% en varones de 15 a 49 años de edad, con un máximo de prevalencia situado en la Región de África de la OMS (1).

Si una madre gestante padece sífilis puede transmitir la enfermedad al niño. Cuando la infección materna no se detecta y se trata precozmente durante el embarazo, la sífilis que la madre transmite al niño (sífilis congénita) suele tener consecuencias devastadoras para el feto. La sífilis congénita impone una elevada carga de morbilidad y mortalidad. Se calcula que en 2012 causó en el mundo alrededor de 350 000 casos de embarazo con desenlace adverso: 143 000 muertes fetales tempranas/prenatales, 62 000 muertes neonatales, 44 000 partos prematuros o bebés nacidos con bajo peso y 102 000 casos de infección del bebé (sífilis congénita). También se observa una mayor transmisión del VIH de la madre al niño en aquellas embarazadas que presentan coinfección por la sífilis y el VIH. Las sífilis primarias o secundarias no tratadas que afectan a mujeres gestantes suelen dar lugar a graves complicaciones del embarazo, entre ellas, en un porcentaje importante de los casos, la muerte del feto. Las infecciones sifilíticas latentes durante la gestación causan resultados

adversos de gravedad en más de la mitad de los casos. La carga de morbilidad más elevada se da en los países de nivel bajo o medio de renta, sobre todo en la Región de África de la OMS (2).

La sífilis congénita es sin embargo prevenible, y cabe la posibilidad de evitar la transmisión de la madre al niño implementando estrategias eficaces para detectarla y tratarla precozmente en mujeres embarazadas (3). Es fácil curar al feto administrando un tratamiento, y el riesgo de que sufra efectos perjudiciales es mínimo cuando la madre recibe un tratamiento adecuado en las primeras fases de la gestación (de ser posible, antes del segundo trimestre) (3). Existen indicios de que la transmisión materno-infantil de la sífilis empieza a disminuir a escala mundial gracias a la intensificación de la labor de detección y tratamiento de la enfermedad en embarazadas.

1.2 DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO EN LABORATORIO

El diagnóstico de la sífilis se basa en el historial del paciente, el examen físico, las pruebas de laboratorio y, a veces, exámenes radiológicos. No obstante, muchas personas afectadas de sífilis son asintomáticas, o presentan solo síntomas leves, y ni siquiera advierten que haya un problema. La detección de infecciones asintomáticas, especialmente en embarazadas, realizando pruebas de tamizaje e implementando el tratamiento de los casos positivos, impedirán la ulterior transmisión de la enfermedad y evitarán complicaciones gestacionales y casos de sífilis congénita. Las técnicas de laboratorio existentes para detectar la infección son: los métodos directos (microscopía de campo oscuro, inmunofluorescencia directa y amplificación de ácidos nucleicos), las técnicas serológicas (pruebas treponémicas y no treponémicas) y el examen del líquido cefalorraquídeo (4).

SEROLOGÍA DE LA SÍFILIS

Hay dos tipos de pruebas serológicas para detectar la sífilis: las no treponémicas y las treponémicas. El diagnóstico presuntivo de la enfermedad exige que al menos uno de esos dos tipos de prueba arroje resultado positivo. Para confirmar el diagnóstico hay que obtener resultado positivo con ambos tipos. En la sección 5 se ofrece información detallada sobre la interpretación de los resultados de las pruebas.

La muestra idónea para las pruebas serológicas es la de suero, aunque para algunas técnicas no treponémicas también cabe utilizar plasma. El líquido cefalorraquídeo se emplea para diagnosticar la sífilis congénita y la terciaria y en aquellos casos en que hay síntomas neurológicos.

Las técnicas no treponémicas más extendidas son la prueba VDRL (por las siglas en inglés de *Venereal Diseases Research Laboratory*), que es microscópica, y la prueba de reagina plasmática rápida (RPR), que es macroscópica. Esta última puede efectuarse en apenas una hora, dependiendo de las instalaciones de laboratorio, y ser practicada en el propio lugar de consulta (*in situ*) o en un laboratorio externo. Con estas pruebas se detectan inmunoglobulinas M o G (IgM o IgG) dirigidas contra moléculas lipídicas. Dado que estos

anticuerpos también son sintetizados en presencia de otras enfermedades, las pruebas no treponémicas no son muy específicas de la sífilis y pueden arrojar falsos resultados positivos en caso de dolencias como infecciones víricas febriles agudas o algunas enfermedades autoinmunes crónicas. En la mayoría de los resultados falsos positivos se obtienen títulos bajos, inferiores a 1:4. Las pruebas no treponémicas pueden arrojar resultado negativo hasta cuatro semanas después de que aparezca una lesión de sífilis primaria y también resultar negativas en caso de sífilis latente tardía. Además, cuando hay sífilis primaria o secundaria estas pruebas pueden deparar falsos negativos debido al efecto prozona (esto es, la interferencia causada por una alta concentración de anticuerpos en la muestra, efecto que es posible soslayar diluyendo y repitiendo la prueba). A veces, cuando haya lesiones que hagan sospechar sífilis primaria, será preciso repetir las pruebas al cabo de dos y cuatro semanas para poder excluir la enfermedad. Cabe considerar virtualmente excluido el diagnóstico de sífilis cuando una prueba no treponémica arroja resultado negativo tres meses después de la aparición del chancro primario.

Las técnicas no treponémicas pueden ser cualitativas o cuantitativas. Los títulos obtenidos con una prueba no treponémica cuantitativa pueden ser utilizados para monitorear la respuesta al tratamiento. En principio, los títulos decrecen tras un tratamiento eficaz y aumentan en presencia de una infección activa no tratada. Se considera que todo cambio que suponga al menos cuadruplicar el título o dividirlo como mínimo por cuatro, lo que equivale a un salto de al menos dos diluciones (p.ej. de 1:16 a 1:4 cuando hay respuesta positiva al tratamiento, o de 1:8 a 1:32 cuando persiste la infección activa), constituye una diferencia significativa entre dos pruebas sucesivas realizadas con el mismo método (como VDRL o RPR) y, preferiblemente, por el mismo laboratorio. No se considera significativa la existencia de títulos que difieran en una sola dilución (p.ej. de 1:8 a 1:4 o de 1:2 a 1:1), pues ello puede deberse a diferencias de interpretación de los resultados en laboratorio.

Las técnicas treponémicas son: el ensayo de hemaglutinación de *Treponema pallidum* (comúnmente conocido por sus siglas en inglés: TPHA), el ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TPPA, por sus siglas en inglés) y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS, por sus siglas en inglés). Estas técnicas son sumamente específicas, pues con ellas se detectan anticuerpos dirigidos contra antígenos específicamente treponémicos, pero no permiten discriminar entre sífilis venérea y sífilis endémica (esta última comprende el pian y la pinta). Tradicionalmente, cuando una prueba no treponémica arroja resultado positivo, se utiliza una de estas técnicas treponémicas como prueba de confirmación. Independientemente del tratamiento, las pruebas treponémicas suelen mantener su positividad (en un 85% de los casos) durante toda la vida del paciente. De ahí que una prueba treponémica positiva no valga para distinguir entre una infección activa y una infección previamente tratada.

PRUEBAS RÁPIDAS DE LA SÍFILIS (PRS)

En los últimos diez años se han puesto a punto una serie de pruebas rápidas para sífilis (PRS) aplicables en los puntos de atención (*in situ*) para detectar los anticuerpos antitreponémicos presentes en caso de infección sifilítica. Las PRS revelan la presencia de esos anticuerpos en cuestión de 10 a 15 minutos y pueden practicarse en cualquier lugar y circunstancia, pues no requieren refrigeración de las muestras ni instrumental de laboratorio.

En las primeras versiones de las PRS se utilizan sobre todo antígenos de *T. pallidum* para detectar anticuerpos específicamente antitreponémicos. En muchas de ellas se emplean tiras de inmunocromatografía previamente impregnadas de antígenos treponémicos que reaccionan con los anticuerpos antitreponémicos presentes en la muestra de suero o de sangre entera. Estas pruebas se rigen por el mismo principio que las pruebas treponémicas específicas antes descritas, por lo que un resultado positivo no permite distinguir entre una infección activa y una infección previa ya tratada.

En fechas más recientes se han elaborado pruebas que permiten detectar anticuerpos contra sustancias afines a la cardiolipina con arreglo al mismo principio que rige otras pruebas no treponémicas. Existen en combinación con las PRS treponémicas, cosa que ofrece a la vez un elemento de tamizaje (equivalente a la prueba RPR o la VDRL) y uno de confirmación (equivalente a la TPHA o la TPPA). Sin embargo, estas PRS combinadas aún no están lo bastante evaluadas ni contrastadas sobre el terreno como para recomendar su utilización.

En la publicación de la *OMS Diagnóstico de laboratorio para las infecciones de transmisión sexual, incluyendo VIH (Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus (4))* se describen en detalle las diferentes pruebas de laboratorio para detectar la sífilis, así como sus protocolos y su interpretación.

1.3 ¿POR QUÉ NUEVAS RECOMENDACIONES?

En la publicación de la OMS *Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual*, de 2003 (5), se recomendaba efectuar pruebas sistemáticas de detección de la sífilis en embarazadas y tratar a las mujeres afectadas en una fase inicial de la gestación, de ser posible antes del segundo trimestre, a fin de prevenir complicaciones en el feto. En muchos países del mundo se recomienda someter sistemáticamente a todas las embarazadas a una prueba de detección de la sífilis en la primera consulta de atención prenatal, práctica que se viene extendiendo con rapidez en todos aquellos países que pugnan hoy por acabar con la transmisión maternoinfantil del VIH y la sífilis.

Gracias a los recientes avances en la elaboración de pruebas rápidas de la sífilis y de pruebas rápidas dobles para la detección simultánea de sífilis y VIH, existen ahora muchas técnicas posibles que añaden al arsenal clásico de herramientas de tamizaje, que incluye pruebas treponémicas (como la TPPA o la TPHA) y pruebas no treponémicas (como la RPR o la VDRL) realizadas en laboratorio. Los países necesitan con urgencia orientación y criterios para elegir y aplicar las estrategias idóneas de detección de la sífilis en el curso del embarazo, a fin de lograr una mayor cobertura de tamizaje y de garantizar que todas las embarazadas con diagnóstico de sífilis reciban un tratamiento adecuado. Es fundamental ofrecer recomendaciones sobre las estrategias de detección y tratamiento de la sífilis adecuadas para diferentes entornos de atención sanitaria, que incluyan indicaciones sobre la secuencia óptima de pruebas de tamizaje y los métodos idóneos para dispensar el subsiguiente tratamiento.

1.4 OBJETIVOS

Esta guía responde a los siguientes objetivos:

- ofrecer recomendaciones basadas en evidencia científica sobre la detección y el tratamiento de la sífilis en embarazadas; y
- ayudar a los países a actualizar sus directrices nacionales sobre la detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas

1.5 PÚBLICO DESTINATARIO

Esta guía va dirigida principalmente al personal de asistencia sanitaria de todos los niveles del sistema de salud (primario, secundario y terciario) que intervienen en el tratamiento y la atención de las personas con infecciones de transmisión sexual en países de bajos, medios y altos ingresos. También está pensada para aquellas personas que trabajan en programas de salud sexual y reproductiva, de VIH/sida, de planificación familiar o de salud maternoinfantil y del adolescente, con el fin de garantizar un diagnóstico y manejo adecuados de las ITS.

Esta guía también es de utilidad para planificadores de políticas, administradores, técnicos de programa y demás profesionales del sector de la salud encargados de poner en práctica intervenciones de atención integral de las ITS a escala regional, nacional o subnacional.

1.6 ESTRUCTURA DE LA GUÍA

En la presente publicación se formulan recomendaciones científicamente fundamentadas para detectar y tratar la sífilis en embarazadas y prevenir así la transmisión de la enfermedad de la madre al niño, ofreciendo con ello orientación a los países para que estos puedan elaborar sus propias recomendaciones de ámbito nacional. En sus directrices nacionales, sin embargo, es preciso que cada país tenga muy en cuenta la infraestructura de laboratorio y la capacidad y los recursos de que dispongan los servicios de salud.

Esta guía contiene recomendaciones relativas a las estrategias de detección y tratamiento de la sífilis en diferentes entornos de atención sanitaria, con indicaciones sobre la secuencia óptima de pruebas de tamizaje y los métodos idóneos para dispensar el subsiguiente tratamiento teniendo en cuenta la evidencia científica más recientes y en función de las pruebas de laboratorio disponibles. Se integran aquí las recomendaciones para tratar la sífilis en mujeres gestantes que figuran en la guía de la OMS *para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis)* (6).

02

MÉTODOS

Para elaborar esta guía se siguieron los métodos expuestos en la edición de 2014 del *Manual para la elaboración de directrices de la OMS (7)* (véase, en el anexo B, una descripción detallada).

A continuación se exponen los métodos utilizados para elaborar las recomendaciones relativas a la detección de la sífilis en embarazadas. Los métodos referidos específicamente al tratamiento de la enfermedad en las mujeres gestantes, por su parte, vienen descritos en la guía de la OMS para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis) (6).¹ Estas dos guías, elaboradas conjuntamente, están conectadas entre sí y forman parte del conjunto de módulos de directrices que finalmente serán consolidados en una única guía integral dedicada a las ITS.

2.1 GRUPO DE ELABORACIÓN DE DIRECTRICES (GED)

Para actualizar las directrices de la OMS en materia de prevención, tratamiento y atención de las ITS se estableció un Grupo de Elaboración de Directrices (GED) formado por 33 expertos internacionales en el tema, incluyendo médicos clínicos, investigadores y administradores de programa (anexo A). Dentro del GED se creó un subgrupo dedicado específicamente a las directrices relativas a la sífilis, para que durante todo el proceso se dedicara más intensivamente a formular observaciones y aportar información al respecto (anexo A). El GED celebró una serie de reuniones y teleconferencias con objeto de

definir un orden de prioridades entre los temas por tratar, examinar las revisiones de bibliografía científica y ultimar las recomendaciones. El subgrupo organizó asimismo otras teleconferencias en las que estudió los métodos y resultados de las revisiones bibliográficas sistemáticas y debatió y ultimó las síntesis de datos científicos y las recomendaciones. El GED, por último, examinó y aprobó la versión definitiva de las directrices.

2.2 PREGUNTAS Y RESULTADOS

En diciembre de 2013 tuvo lugar la primera reunión del GED, dedicada a formular y consensuar las preguntas clave en formato PICO (población, intervención, comparación y resultado) que iban a sentar las bases de las revisiones bibliográficas sistemáticas y las recomendaciones. Tras esa reunión, los miembros del GED respondieron a un cuestionario destinado a jerarquizar las preguntas y los resultados en función de su importancia y relevancia clínica. A partir de ahí se definieron una serie de preguntas en formato PICO relativas a la detección de la sífilis en embarazadas que incluían distintas posibilidades: no realizar tamizaje, dispensar tratamiento masivo o instrumentar estrategias de detección con empleo de diferentes pruebas (véase el anexo B). Solo se tuvieron en cuenta los resultados que se catalogaron como críticos o importantes para el paciente o para la toma de decisiones: tasa de tratamiento (sub tratamiento o sobretreatmento), costo por caso detectado, costo por mujer tamizada, cobertura de tamizaje, efectos secundarios, eventos adversos ligados a un medicamento o la penicilina, accesibilidad, información y tratamiento de la pareja sexual, culminación del tratamiento materno antes del parto, complicaciones en la madre y resultados en el bebé (anexo B).

2.3 REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

La revisión sistemática para cada pregunta prioritaria fue realizada por la Universidad McMaster, Centro Colaborador de la OMS sobre "Políticas basadas en evidencia". Se revisó la evidencia sobre resultados deseables e indeseables, valores y preferencias de los pacientes, recursos, aceptabilidad, equidad y viabilidad tanto en bibliografía publicada como en la inédita. Para ello procedió a una búsqueda exhaustiva de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos comparativos aleatorizados o estudios no aleatorizados que se hubieran llevado a cabo hasta octubre de 2016. También efectuó búsquedas complementarias para encontrar estudios sobre los valores y preferencias de los pacientes (p.ej. con estrategias de investigación cualitativa) o los recursos (p.ej. con análisis de la relación costo-efectividad).

Ante la escasez de datos de comparación directa entre la implementación o no de tamizaje, de comparación entre diferentes estrategias de realización de pruebas de diagnóstico y de comparación entre los efectos de cada opción en cuanto a resultados importantes en el paciente, se recurrió a modelos de costo-efectividad para aportar evidencia. Para la comparación entre la realización o no de tamizaje se utilizaron datos de un análisis de la

¹ Consultable en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>

relación costo-efectividad publicado anteriormente (8). Después se presentaron, los resultados en la evolución de los bebés. En lo que respecta a la comparación entre diferentes estrategias de prueba, se obtuvo información a través de un modelo utilizando los datos de exactitud de las pruebas de diagnóstico y los efectos estimados sobre los resultados importantes en el paciente. Se empleó asimismo una publicación en que se analizaba la relación costo-efectividad utilizando datos de campo sobre las tasas de tamizaje y tratamiento de la sífilis en países con baja prevalencia de la enfermedad y en países con prevalencia elevada; datos sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas de la sífilis (PRS) simples obtenidos del trabajo de campo o tomados de investigaciones publicadas; y datos sobre los efectos de los tratamientos (9). Los datos utilizados en ese análisis fueron confirmados empleando otra revisión sistemática no publicada de datos sobre la exactitud de PRS simples (10). En un cuadro se presentaron los resultados del análisis de la relación costo-efectividad según estrategia de prueba y por resultado en cuanto a tasa de tamizaje, tasa de tratamiento y número de casos perdidos del seguimiento, de casos de sobretratamiento y de casos tratados (véase el anexo D en línea). En la guía de la OMS para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis) (6) se exponen en detalle las revisiones de la evidencia científica en relación con el tratamiento de la sífilis en embarazadas.

Para evaluar la calidad y certeza de la evidencia científica se empleó el método de "Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones" (GRADE).² La evidencia se tomó principalmente del modelado de los resultados importantes en el paciente dependiente a su vez de la introducción en el modelo de los datos adecuados, como tasas de tamizaje, exactitud de las pruebas de diagnóstico y efectos de los tratamientos. Por consiguiente, el nivel de certidumbre global que ofrecían las pruebas científicas reposaba en los datos aportados y en el cruzamiento de todos ellos en el modelo (11).

La calidad y grado de certeza de la evidencia fue definida en cuatro niveles:

- **Alta** – Estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al efecto estimado.
- **Moderada** – La estimación del efecto nos merece relativa confianza: es probable que el efecto real se aproxime al efecto estimado, pero existe la posibilidad de que ambos difieran sustancialmente.
- **Baja** – La estimación del efecto nos merece poca confianza: el efecto real puede diferir sustancialmente del efecto estimado.
- **Muy baja** – La estimación del efecto nos merece muy poca confianza: es probable que el efecto real difiera sustancialmente del efecto estimado.

Además se estimó el costo directo de los medicamentos, empleando para ello la edición de 2014 de la guía internacional de indicadores de precios de medicamentos que elabora *Management Sciences for Health* (MSH) (12). En el anexo C figuran las referencias de la bibliografía

científica examinada. Todos los datos fueron reunidos y sintetizados en perfiles GRADE de datos científicos y en marcos de decisión científicamente fundamentada (véase el anexo D en línea).

2.4 FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Toda la evidencia fue presentada y debatida en el curso de una segunda reunión del GED que tuvo lugar en octubre de 2015 bajo la dirección de dos copresidentes, uno con profundo conocimiento de la metodología GRADE y otro especializado en los aspectos clínicos de las ITS. Tras el debate, se consideró necesario obtener información complementaria. A partir de ahí los miembros del grupo de trabajo del GED sobre la sífilis mantuvieron una serie de teleconferencias y comunicaciones electrónicas. Para formular las recomendaciones, el grupo de trabajo examinó y debatió los efectos deseables e indeseables de las intervenciones, el valor otorgado a los resultados, los costos conexos y el uso de los recursos, la aceptabilidad de las intervenciones para todas las partes (incluidos los afectados por una ITS), sus repercusiones en la equidad sanitaria y su viabilidad práctica. El grupo de trabajo hizo una valoración con respecto a cada uno de estos criterios y emitió un dictamen global sobre el tenor y la fuerza de cada recomendación. En caso de desacuerdo al respecto, el procedimiento previsto era que el GED sometiera la cuestión a votación y registrara los resultados. Sin embargo, no hizo falta proceder a votación alguna porque las deliberaciones del GED condujeron a un consenso sobre la totalidad de los dictámenes y recomendaciones. Tras los debates del grupo de trabajo, las recomendaciones fueron ultimadas por teleconferencia y todos los miembros del GED dieron su aprobación definitiva por vía electrónica. A partir de ahí se redactó la versión íntegra de esta guía, que se sometió a un proceso de revisión colegiada por pares. El Grupo Externo de Revisión aprobó los métodos y suscribió las recomendaciones formuladas por el GED (véase, en el anexo A, la lista de integrantes).

Con arreglo al método GRADE, cada recomendación fue catalogada de "fuerte" o de "condicional". En toda la guía, las recomendaciones fuertes están formuladas con las palabras "En la guía de la OMS sobre ITS se recomienda...", mientras que las recomendaciones condicionales rezan "En la guía de la OMS sobre ITS se sugiere...". En el cuadro 4 se expone en detalle lo que cada nivel de fuerza de una recomendación supone para los pacientes, el personal clínico y los planificadores de políticas.

² Para más información, véase: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Cuadro 4. Consecuencias del nivel de fuerza de las recomendaciones de acuerdo al método GRADE

Consecuencias	Recomendación fuerte “En la guía de la OMS sobre ITS se recomienda...”	Recomendación condicional “En la guía de la OMS sobre ITS se sugiere...”
Para los pacientes	La mayoría de las personas en esta situación optarán por la línea de actuación recomendada, y solo un pequeño porcentaje estará en contra. Es improbable que hagan falta métodos estructurados para ayudar a las personas a tomar decisiones acordes con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación optarán por la línea de actuación propuesta, pero otras muchas estarán en contra.
Para los clínicos	La línea de actuación recomendada debe aplicarse a la mayoría de las personas. La adherencia a esta recomendación de acuerdo a la guía puede ser utilizada como criterio de calidad o indicador de desempeño.	El personal clínico debe saber que la opción adecuada puede ser una u otra en función de la persona y que le incumbe ayudar a cada paciente a decidir qué hacer ante la enfermedad de acuerdo a sus valores y preferencias. Los métodos de ayuda a la decisión pueden ser útiles para que las personas puedan tomar decisiones acordes con sus valores y preferencias.
Para planificadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de los casos.	La formulación de una política al respecto exigirá un considerable debate y la participación de diversos actores.

2.5 GESTIÓN DE LOS CONFLICTOS DE INTERES

En todo el proceso de elaboración de la guía, una de las prioridades básicas fue la de tratar correctamente los conflictos de interés, para lo cual se aplicaron las *Directrices para la declaración de intereses (expertos de la OMS) (13)*. Antes de asumir sus funciones en el GED, todos sus integrantes cumplieron una declaración de intereses. Al comienzo de cada una de las reuniones del GED (diciembre de 2013 y octubre de 2015), sus miembros declaraban sus eventuales intereses. Las declaraciones de intereses están resumidas en el anexo E en línea.

Tras analizar todas las declaraciones de intereses, la Secretaría ITS de la OMS llegó a la conclusión de que ninguno de los miembros tenía intereses económicos o comerciales relacionados con el tratamiento de ITS. Otros intereses notificados eran secundarios, ya fuera porque no guardaban relación con este tipo de infecciones o porque se trataba de subvenciones o intereses no comerciales. El equipo a cargo de las ITS concluyó que no había ningún conflicto sustancial de intereses que impidiera a uno u otro miembro participar plenamente en el proceso de elaboración de directrices. Por ello ni siquiera se planteó la eventualidad de la participación condicionada o la exclusión parcial o total de alguno de los integrantes del GED.

03

DIFUSIÓN
Y ACTUALIZACIÓN
DE LA GUÍA

gubernamentales y demás entidades que ofrezcan servicios de salud sexual y reproductiva y de atención de las ITS para lograr que las nuevas recomendaciones sean integradas y aplicadas en los servicios de salud sexual y reproductiva, planificación familiar y salud materna, neonatal, infantil y adolescente. Estos colaboradores externos secundarán la difusión y aplicación de la presente guía. En otras guías pertinentes de la OMS se hará asimismo referencia a este documento, que además será distribuido en grandes conferencias relacionadas con las ITS o el VIH y entre las mencionadas áreas programáticas.

3.2 ACTUALIZACIÓN DE LAS DIRECTRICES SOBRE ITS Y COMENTARIOS DE LOS USUARIOS

Dentro del año siguiente a la implementación de esta guía se instaurará un sistema para seguir de cerca la aparición de nuevos datos científicos de interés y actualizar las recomendaciones a medida que dichos datos deparen nuevas conclusiones. Tras la publicación de la guía se efectuará una encuesta electrónica de seguimiento entre sus principales usuarios finales, cuyos resultados servirán para detectar eventuales problemas u obstáculos que dificulten la aplicación de la guía, evaluar su utilidad para mejorar los servicios dispensados y determinar aquellos temas o aquellas deficiencias en los tratamientos recomendados que convenga abordar en futuras ediciones.

3.1 DIFUSIÓN

La guía será a puesta a disposición del público en forma de obra impresa, como archivo descargable del sitio web del Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la OMS (en el que también habrá enlaces a toda la documentación complementaria)³ y en la Biblioteca de Salud Reproductiva (BSR) de la OMS⁴. También será posible consultar las recomendaciones mediante una aplicación (“app”) sobre las directrices creada con el programa informático GRADEpro GDT. Asimismo, se anunciará la publicación de la guía en la próxima edición del boletín de la BSR y en el boletín del Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas y se pedirá a otras organizaciones que trabajan sobre el tema que reproduzcan el anuncio en sus respectivos boletines.

Desde la sede de la OMS se trabajará con las oficinas regionales y las oficinas de país de la Organización para asegurar que los países cuenten con apoyo a la hora de adaptar y poner en práctica esta guía y supervisar su aplicación siguiendo las pautas marcadas en la publicación del Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas sobre *La integración de directrices y herramientas de salud reproductiva en los programas nacionales (14)*. Desde todos los niveles de la OMS (la Sede, las oficinas regionales y las oficinas de país) se trabajará con asociados regionales y nacionales (Fondo de Población de las Naciones Unidas [UNFPA], Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia [UNICEF], Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida [ONUSIDA], organizaciones no

04

RECOMENDACIONES SOBRE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS EN EMBARAZADAS

Las recomendaciones presentadas en esta sección se aplican a las estrategias de detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas en diferentes entornos de atención sanitaria, lo que incluye indicaciones sobre la secuencia óptima de pruebas de tamizaje y los métodos idóneos para dispensar el subsiguiente tratamiento. En la guía de la OMS para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis) (6) se presentan en detalle las recomendaciones relativas al tratamiento de la sífilis en embarazadas, que están retomadas en el cuadro 2 (véase el Resumen) y la sección 4.3 del presente documento. En la figura 1 de la sección 5 de esta guía se presenta en forma de diagrama de flujo el proceso para tomar decisiones sobre el mantenimiento de las estrategias existentes o la implementación de nuevas estrategias de detección y tratamiento de la sífilis.

4.1 RECOMENDACIÓN SOBRE LA DETECCIÓN DE LA SÍFILIS EN EMBARAZADAS

RECOMENDACIÓN 1

En la guía de la OMS sobre ITS se recomienda someter sistemáticamente a todas las embarazadas a una prueba de detección de la sífilis en la primera consulta de atención prenatal.

Recomendación fuerte, evidencia científica de calidad moderada

Observaciones. Esta recomendación se aplica a todo tipo de entornos, sea cual sea el nivel de prevalencia de la sífilis.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Existen datos científicos de calidad moderada que indican que la realización sistemática de pruebas de detección (tamizaje universal) tiene efectos deseables de gran magnitud y efectos indeseables insignificantes en comparación con la ausencia de tamizaje o la búsqueda de casos. Estas conclusiones se basan, por un lado, en un estudio en el que se realizaron modelos con las tasas de tamizaje los datos de exactitud de las pruebas de diagnóstico (sensibilidad de entre un 71% y un 100%) y los efectos del tratamiento y, por el otro, en una revisión sistemática de estudios no aleatorizados. Toda vez que se hallaron efectos de gran magnitud, se consideró que la base científica era de calidad moderada. La aplicación de modelos puso de manifiesto una probable y sustancial reducción de importantes y graves resultados adversos del embarazo (entre ellos la sífilis congénita) en entornos con prevalencia de sífilis tanto baja como elevada (un 0,5% y un 3% de las mujeres analizadas, respectivamente). Si en cuatro años se hacen pruebas de detección a un millón de mujeres gestantes, se evitan de 278 a 4521 muertes intrauterinas, de 124 a 2012 muertes neonatales, la infección de 206 a 3353 bebés y de 77 a 1255 casos de bebés nacidos prematuramente o con bajo peso. Otra revisión sistemática reveló que el riesgo de resultados adversos era mayor cuando las mujeres eran sometidas a prueba en el tercer trimestre de gestación, en comparación con el primer trimestre y el segundo.

Una serie de estudios de la relación costo-efectividad efectuados en 2013, 2014 y 2015 pusieron de manifiesto que en situaciones de prevalencia elevada se ahorran costos y que el costo por año de vida ajustado en función de la discapacidad (AVAD) se situaba dentro de lo que la OMS considera estándar en entornos con baja prevalencia. El Grupo de Elaboración de Directrices (GED) convino en que, si bien para algunas mujeres las pruebas de tamizaje pueden entrañar cierto costo, los estudios han revelado una y otra vez que el hecho de ofrecer este tipo de pruebas se traduce en un incremento de la cobertura de tamizaje en diferentes países y entornos (p.ej. en medio rural y medio urbano). Además, el hecho de universalizar las pruebas de detección, poniéndolas a disposición de todas las embarazadas, puede favorecer la equidad. La mayoría de los estudios demostraban que las mujeres estaban satisfechas de ser sometidas a una prueba de la sífilis, aunque algunas expresaban inquietud por la estigmatización asociada a ella (especialmente si es confundida con una prueba de detección del VIH), algunas

temían un resultado positivo y a otras les preocupaba el tratamiento consiguiente en caso de resultar positivas. Para poner en práctica el tamizaje es menester que el personal de atención sanitaria cuente con formación específica y con información sobre la prevalencia y el riesgo de sífilis. En una revisión de estudios se constataba que, por factible que fuera el objetivo de incrementar la cobertura de tamizaje, el desabastecimiento de los insumos para diagnóstico y tratamiento era a menudo un obstáculo para su implementación. En el anexo C figuran las referencias de la bibliografía examinada, y en el anexo D en línea se presenta en detalle el conjunto de pruebas científicas reunidas, con cuadros de datos y marcos de decisión científicamente fundamentada (pág. 1–21).

FUNDAMENTO

En términos generales, el GED convino en que el tamizaje universal es preferible a la ausencia de tamizaje porque trae aparejada una probable y sustancial reducción de la sífilis congénita y de resultados adversos gracias del embarazo independientemente del nivel de prevalencia de la sífilis. Además, el hecho de universalizar las pruebas de detección también redundaba probablemente en una mayor equidad y ofrece una buena relación costo-efectividad. Es probable que resulte aceptable para las mujeres gestantes y para el personal de atención sanitaria y es además un objetivo factible si se acompaña de la debida formación y sensibilización del personal.

4.2 RECOMENDACIONES SOBRE LAS ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS EN EMBARAZADAS⁵

RECOMENDACIÓN 2

Para entornos caracterizados por una escasa cobertura de detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas, por numerosas pérdidas de contacto durante el seguimiento de las mujeres gestantes o por una escasa capacidad de laboratorio, en la guía de la OMS sobre ITS se propone efectuar pruebas en el lugar de atención (*in situ*) (estrategias A, B y C), en lugar de aplicar la clásica estrategia de detección y tratamiento con pruebas practicadas en un laboratorio externo.

Recomendación condicional, evidencia científica de baja calidad

RECOMENDACIÓN 3

Para entornos con una baja prevalencia de sífilis (inferior al 5%), en la guía de la OMS sobre ITS se propone utilizar, como estrategia de detección en embarazadas, una prueba rápida de la sífilis (PRS) única *in situ* (estrategia A), en lugar de una prueba de reagina plasmática rápida (RPR) única *in situ* (estrategia B).

Recomendación condicional, evidencia científica de baja calidad

RECOMENDACIÓN 4

Para entornos con una elevada prevalencia de sífilis (igual o superior al 5%), en la guía de la OMS sobre ITS se propone realizar una prueba rápida de la sífilis (PRS) *in situ* y, de resultar esta positiva, administrar una primera dosis de tratamiento y efectuar una prueba de reagina plasmática rápida (RPR) para después, si esta prueba RPR también es positiva, dispensar tratamiento en función de la duración de la sífilis (estrategia C). En la guía de la OMS sobre ITS se propone esta secuencia de pruebas y tratamientos en lugar de una PRS única *in situ* (estrategia A) o de una prueba RPR única *in situ* (estrategia B).

Recomendación condicional, evidencia científica de baja calidad

Observaciones. Estas recomendaciones no se aplican a los países que estén en condiciones de implantar estrategias de detección en laboratorio y tratamiento adecuados (de gran calidad). La aplicación de tales estrategias y/o secuencias de pruebas, sin embargo, puede resultar problemática en ciertos contextos. Cuando no haya recursos suficientes para efectuar una secuencia de pruebas, se propone realizar una prueba rápida de la sífilis (PRS) única *in situ* (estrategia A) para asegurar una mayor cobertura de tamizaje, aunque ello suponga tratar innecesariamente a un cierto número de embarazadas a resultados de la elevada tasa de falsos positivos. Con arreglo a las pautas marcadas en la guía de la OMS para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis) (6), el tratamiento dependerá de la duración de la sífilis.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Faltaban ensayos clínicos comparativos aleatorizados en los que se compararan entre sí distintas estrategias de detección y tratamiento. Los efectos absolutos de las PRS se determinaron básicamente a partir de un modelo de la relación costo-efectividad que integraba datos relativos a las tasas de tamizaje, la exactitud de las pruebas de diagnóstico y los efectos de los tratamientos. Los datos de exactitud de las pruebas de diagnóstico venían avalados por una revisión sistemática (que fue actualizada extendiendo la búsqueda hasta octubre de 2016) que reunía los resultados de 10 estudios de evaluación de la exactitud de pruebas rápidas de la sífilis realizadas en el lugar de consulta. Todos esos datos arrojaban, para las PRS, una sensibilidad de 0,83 (IC 95%: 0,58–0,98) y una especificidad de 0,96 (IC 95%: 0,89–1,00) y, para la prueba de reagina plasmática rápida (RPR), una sensibilidad global de 0,75 (IC 95%: 0,54–0,88) y una especificidad global de 0,97 (IC 95%: 0,96–0,99). Estos resultados ofrecen un nivel de certeza moderado. En el modelo en cuestión se comparaban los resultados de todas las pruebas “de referencia” obtenidos en laboratorio con las pruebas RPR y TPPA (o TPHA) positivas. El cruzamiento de los datos procedentes de todas las fuentes resultó en evidencia científica con un bajo nivel de certeza.

⁵ Véase la sección 5.3, en la que se exponen y presentan en forma de diagrama las diversas estrategias de detección y tratamiento aquí mencionadas (estrategias A a D).

Los datos del modelo indicaban lo siguiente:

- La aplicación de: i) una PRS única *in situ* seguida de tratamiento (estrategia A); o ii) una PRS *in situ* seguida de la primera dosis de tratamiento si el resultado es positivo, y después una prueba RPR (en el lugar de consulta o fuera de él), seguida del tratamiento adecuado si esta prueba también resulta positiva (estrategia C), puede traducirse en un número de personas tratadas entre ligeramente y moderadamente mayor que la aplicación de estrategias de prueba RPR *in situ* (estrategia B y, cuando la prueba RPR está disponible en el lugar de consulta, estrategia E), y ello sea cual sea el nivel de prevalencia (aproximadamente 4 embarazadas más por cada 1000 en entornos con baja prevalencia y de 20 a 30 más por cada 1000 en contextos de mayor prevalencia).
- En los entornos con menos prevalencia, entre la estrategia de PRS única *in situ* (estrategia A) y el de prueba RPR única *in situ* (estrategia B) hay una diferencia insignificante en cuanto a la frecuencia de daños por sobretratamiento (nueve embarazadas más por cada 1000 con la prueba RPR *in situ*). Cuando la prevalencia es más elevada, sin embargo, la diferencia entre ambas estrategias en cuanto a los niveles de sobretratamiento puede ser moderada e inclinar la balanza en favor de la PRS única *in situ* (pues la prueba RPR *in situ* depara alrededor de 30 a 50 embarazadas más por cada 1000). La diferencia en la tasa de sobretratamiento entre: i) la PRS *in situ* seguida de la prueba RPR (estrategia C); y ii) la prueba RPR única *in situ* (estrategia B) puede ser insignificante.
- Por lo que respecta a los daños ligados a casos que pasan inadvertidos, la diferencia entre: i) la PRS única *in situ* (estrategia A); y ii) la prueba RPR única *in situ* (estrategia B) es pequeña en los entornos con menos prevalencia (aproximadamente 4 embarazadas más por cada 1000 con la prueba RPR *in situ*), pero moderada cuando la prevalencia es superior (25 a 30 embarazadas más por cada 1000 con la prueba RPR *in situ*).
- La estrategia de PRS única *in situ* (estrategia A) parecía arrojar un número de embarazadas sometidas a prueba ligeramente superior, o similar, al obtenido con otras estrategias. Este número resultaba parecido al comparar entre sí las demás estrategia y los distintos niveles de prevalencia.

El GED convino en que había que otorgar más importancia a los casos de sífilis que pasan inadvertidos, habida cuenta de los graves resultados adversos de la sífilis en el embarazo y del importante riesgo de sífilis congénita y muerte del feto que trae consigo. Aunque el sobretratamiento causaba efectos secundarios menores, como síntomas

gastrointestinales (sabiendo que las mujeres con títulos más elevados tienen mayor probabilidad de ser tratadas innecesariamente, debido a la sensibilidad de las pruebas), un cierto grado de sobretratamiento resultaba aceptable, pero en cambio se consideraba indeseable el tratamiento innecesario de un porcentaje sustancial de las mujeres analizadas. Pese a que no había pruebas de que las diferentes estrategias de detección y tratamiento tuvieran efecto alguno en la información de la pareja sexual, el GED consideró que la instauración de una secuencia de pruebas (estrategia C) podría en última instancia acrecentar el nivel de tratamiento de la pareja sexual, pues la suma de pruebas puede hacer que las mujeres analizadas y sus respectivas parejas se convenzan de la validez de un resultado positivo.

El modelo de la relación costo-efectividad puso de manifiesto que, en la República Unida de Tanzania y Zambia, el menor costo total por cada 1000 mujeres analizadas se lograba con la prueba RPR, mientras que en el Perú el método más barato era la PRS debido a los costos laborales que entrañaba el uso de la prueba RPR. Según se constató con el modelo, la estrategia de detección y tratamiento que ofrece más eficacia en relación con el costo en cualquier nivel de prevalencia es el de la PRS única *in situ* seguida de tratamiento en caso de resultado positivo (estrategia A, aunque conviene puntualizar que en ciertos contextos esa estrategia puede resultar más costosa).

Aunque no había estudios que cuantificaran directamente la influencia de las distintas estrategias en los niveles de equidad, hay países en que los servicios de detección y/o tratamiento pueden suponer un gasto directo para algunas embarazadas. Aún así, las tasas de tamizaje obtenidas siguen pareciendo ligeramente superiores con una PRS única *in situ* (estrategia A), independientemente del costo, lo que indica que tal vez esos costos no vayan en detrimento de la equidad. No había estudios que compararan la aceptabilidad de las PRS con la de la prueba RPR. Sin embargo, en cuatro estudios de cada una de las pruebas rápidas se observó que tanto el personal de salud como las mujeres embarazadas estaban satisfechos con las PRS, que reducían el número de consultas ambulatorias y resultaban fáciles de aplicar. En una revisión sistemática y seis estudios se analizaba la viabilidad práctica de las pruebas efectuadas en el lugar de consulta. La realización de una secuencia de pruebas *in situ* puede resultar prohibitiva en ciertos entornos, amén de exigir la debida formación de la persona que dispensa atención. No obstante, hasta la fecha las pruebas *in situ* han sido aplicadas en numerosos países con buenos resultados. En el anexo C figuran las referencias de la bibliografía examinada, y en el anexo D en línea se presenta en detalle el conjunto de pruebas científicas reunidas, con cuadros de datos y marcos de decisión científicamente fundamentada (pág. 22–40).

FUNDAMENTO

En términos generales, el GED convino en que la aplicación de la estrategia de una PRS única *in situ* seguida de tratamiento si el resultado es positivo (estrategia A) o el uso de una PRS *in situ* seguida de una primera dosis de tratamiento si el resultado es positivo, y a continuación una prueba RPR y una segunda y tercera dosis de tratamiento si esta prueba también resulta positiva (estrategia C) pueden traducirse en un mayor número de personas tratadas, un menor número de casos inadvertidos y menos incidentes de sobretratamiento, en comparación con el uso de las otras estrategias (estrategias B y D). En los entornos con menos prevalencia, el uso de una PRS única *in situ* (estrategia A) y el de una secuencia de pruebas y tratamiento (estrategia C) deparaban resultados similares. En los entornos con más prevalencia, en cambio, había menos embarazadas tratadas innecesariamente cuando se empleaba la secuencia de pruebas y tratamiento (estrategia C). La aplicación de una PRS única *in situ* (estrategia A) es eficaz en relación con el costo, viable en la práctica y aceptable para los principales interesados.

4.3 RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS EN EMBARAZADAS

Las recomendaciones para el tratamiento de mujeres gestantes que han dado resultado positivo a la sífilis tras la aplicación de la estrategia de detección y prueba aquí descritos se exponen en la guía de la OMS para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis) (6). Las recomendaciones 5 a 8 están tomadas directamente de esas directrices (en las que figuran numeradas como recomendaciones 3, 4, 7 y 8) con el fin de ofrecer en estas líneas información completa sobre la forma adecuada de detectar y tratar la sífilis en embarazadas. Aunque no se incluyen aquí las recomendaciones para prevenir y tratar la sífilis congénita, también pueden ser consultadas en dicha publicación.⁶

SÍFILIS TEMPRANA (PRIMARIA, SECUNDARIA Y SÍFILIS LATENTE TEMPRANA DE DURACIÓN INFERIOR A DOS AÑOS)⁷

RECOMENDACIÓN 5

Para embarazadas con sífilis temprana, en la guía de la OMS sobre ITS se recomienda administrar una única dosis de 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica, por vía intramuscular antes que no dispensar tratamiento alguno.

Recomendación fuerte, evidencia científica de muy baja calidad

RECOMENDACIÓN 6

Para embarazadas con sífilis temprana, en la guía de la OMS sobre ITS se propone privilegiar la administración, de una única dosis por vía intramuscular, de 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica, antes que la administración intramuscular de 1,2 millones de unidades de penicilina procaínica una vez al día durante 10 días.

Recomendación condicional, evidencia científica de muy baja calidad

Cuando no sea posible administrar penicilina benzatínica ni procaínica (p.ej. en caso de alergia a la penicilina, sin posibilidad de desensibilizar a la persona) o no se disponga de ellas (p.ej. en caso de desabastecimiento), en la guía de la OMS sobre ITS se propone administrar, con cautela, 500 mg de eritromicina por vía oral cuatro veces al día durante 14 días o 1 g de ceftriaxona por vía intramuscular una vez al día durante 10 a 14 días o 2 g de azitromicina por vía oral en una sola toma.

Observaciones. Aunque la eritromicina y la azitromicina tratan a la embarazada, no permiten tratar al feto porque no atraviesan por completo la barrera placentaria. Ello obliga a tratar al recién nacido poco después del parto (véanse las recomendaciones 9 y 10 de la guía de la OMS para el tratamiento de la sífilis, referidas a la sífilis congénita [6]). La ceftriaxona, además de ser inyectable, es una opción onerosa. En cuanto a la doxiciclina, no conviene utilizarla en mujeres gestantes. Así pues, dado que la sífilis durante el embarazo puede dar lugar a graves complicaciones en el feto o el recién nacido, es preciso evitar cualquier desabastecimiento de penicilina benzatínica destinada a la atención prenatal.

SÍFILIS TARDÍA (INFECCIÓN DE MÁS DE DOS AÑOS DE DURACIÓN SIN PRUEBAS DE INFECCIÓN TREPONÉMICA)⁸

RECOMENDACIÓN 7

Para embarazadas con sífilis tardía (más de dos años de duración) o cuyo tiempo de infección se desconozca, en la guía de la OMS sobre ITS se recomienda administrar por vía intramuscular, una vez a la semana durante tres semanas consecutivas, 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica, antes que no dispensar tratamiento alguno.

Recomendación fuerte, evidencia científica de muy baja calidad

Observaciones. El intervalo entre dosis consecutivas de penicilina benzatínica no debe ser superior a 14 días.

⁶ WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (sífilis), Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2016 (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>).

⁷ Se define como sigue: prueba de la sífilis positiva con antecedentes de sífilis primaria, manifestada por una úlcera genital (chancro indoloro) en el sitio de infección; o sífilis secundaria, manifestada por una erupción cutánea que se observa a menudo en la palma de manos y pies, condilomas latos (condylomata lata), lesiones mucocutáneas y linfadenopatía generalizada; o sífilis latente temprana, sin síntomas reveladores, no tratada y de una duración conocida de dos años como máximo.

⁸ Se define como sigue: prueba de la sífilis positiva, sin síntoma alguno y con infección no tratada de más de dos años de duración (sífilis latente tardía) o de duración desconocida.

RECOMENDACIÓN 8

Para embarazadas con sífilis tardía (más de dos años de duración) o cuyo tiempo de infección se desconozca, en la guía de la OMS sobre ITS se propone privilegiar la administración por vía intramuscular, una vez a la semana durante tres semanas consecutivas, de 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica, antes que la administración intramuscular de 1,2 millones de unidades de penicilina procaínica una vez al día durante 20 días.

Recomendación condicional, evidencia científica de muy baja calidad

Cuando no sea posible administrar penicilina benzatínica ni procaínica (p.ej. en caso de alergia a la penicilina, sin posibilidad de desensibilizar a la persona) o no se disponga de ellas (p.ej. en caso de desabastecimiento), en la guía de la OMS sobre ITS se propone administrar, con cautela, 500 mg de eritromicina por vía oral cuatro veces al día durante 30 días.

Observaciones. Aunque la eritromicina trata a la embarazada, no permite tratar al feto porque no atraviesa por completo la barrera placentaria. Ello obliga a tratar al recién nacido poco después del parto (véanse las recomendaciones 9 y 10 de la guía de la OMS para el tratamiento de la sífilis, referidas a la sífilis congénita [6]). No conviene utilizar doxiciclina en mujeres gestantes. Así pues, dado que la sífilis durante el embarazo puede dar lugar a graves complicaciones en el feto o el recién nacido, es preciso evitar cualquier desabastecimiento de penicilina benzatínica destinada a la atención prenatal.

05

CONSIDERACIONES EN TORNO A LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

5.1 ADAPTACIÓN, IMPLEMENTACIÓN Y SEGUIMIENTO

En esta guía se formulan recomendaciones para detectar y tratar la sífilis en mujeres gestantes según la evidencia científica de mejor disponible en el mundo en el momento de su realización. No obstante, la epidemiología y la resistencia a los antimicrobianos de las ITS difieren según la ubicación geográfica y cambian de forma constante, a veces con rapidez. Se recomienda a los países que, a la hora de actualizar sus directrices nacionales, lleven a cabo estudios de buena calidad con objeto de reunir la información necesaria para adaptar esta guía a la situación de las ITS en su propio territorio. Allí donde falten datos locales en los que basar esta labor de adaptación es posible adoptar las recomendaciones tal como vienen presentadas en estas líneas.

En la publicación de la OMS titulada *Introducing WHO's reproductive health guidelines and tools into national programmes: principles and processes of adaptation and implementation (Introducción de las Guías y Herramientas de Salud Reproductiva de la OMS en los Programas Nacionales: principios y procesos de adaptación e implementación)* (14) se ofrecen explicaciones más detalladas sobre la manera de adaptar e implementar las directrices nacionales y de supervisar su funcionamiento.

5.2 CONSIDERACIONES SOBRE LA IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PARA LA DETECCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS DURANTE EL PERÍODO PRENATAL

Ante la disyuntiva de mantener el algoritmo vigente de detección prenatal de la sífilis u optar por introducir en el sistema nacional una nueva estrategia de tamizaje que incluya pruebas rápidas de la sífilis (PRS) basadas en técnicas treponémicas, conviene apoyarse, para decidir, en una minuciosa evaluación de la cobertura de tamizaje, la tasa de tratamiento y la calidad del sistema de pruebas de detección existente, teniendo en cuenta los aspectos que se indican a continuación.

- **Cobertura:** Con respecto al total de personas en situación de riesgo y de mujeres embarazadas, es preciso determinar el porcentaje que tiene acceso a pruebas de detección de la sífilis.
- **Calidad de las pruebas:** Es preciso evaluar la calidad de las pruebas para garantizar la exactitud de los resultados.
- **Tratamiento de los seropositivos:** Con respecto al total de personas sometidas a prueba, es preciso determinar el porcentaje que después recibe los resultados de las pruebas y es objeto de tratamiento en tiempo oportuno.

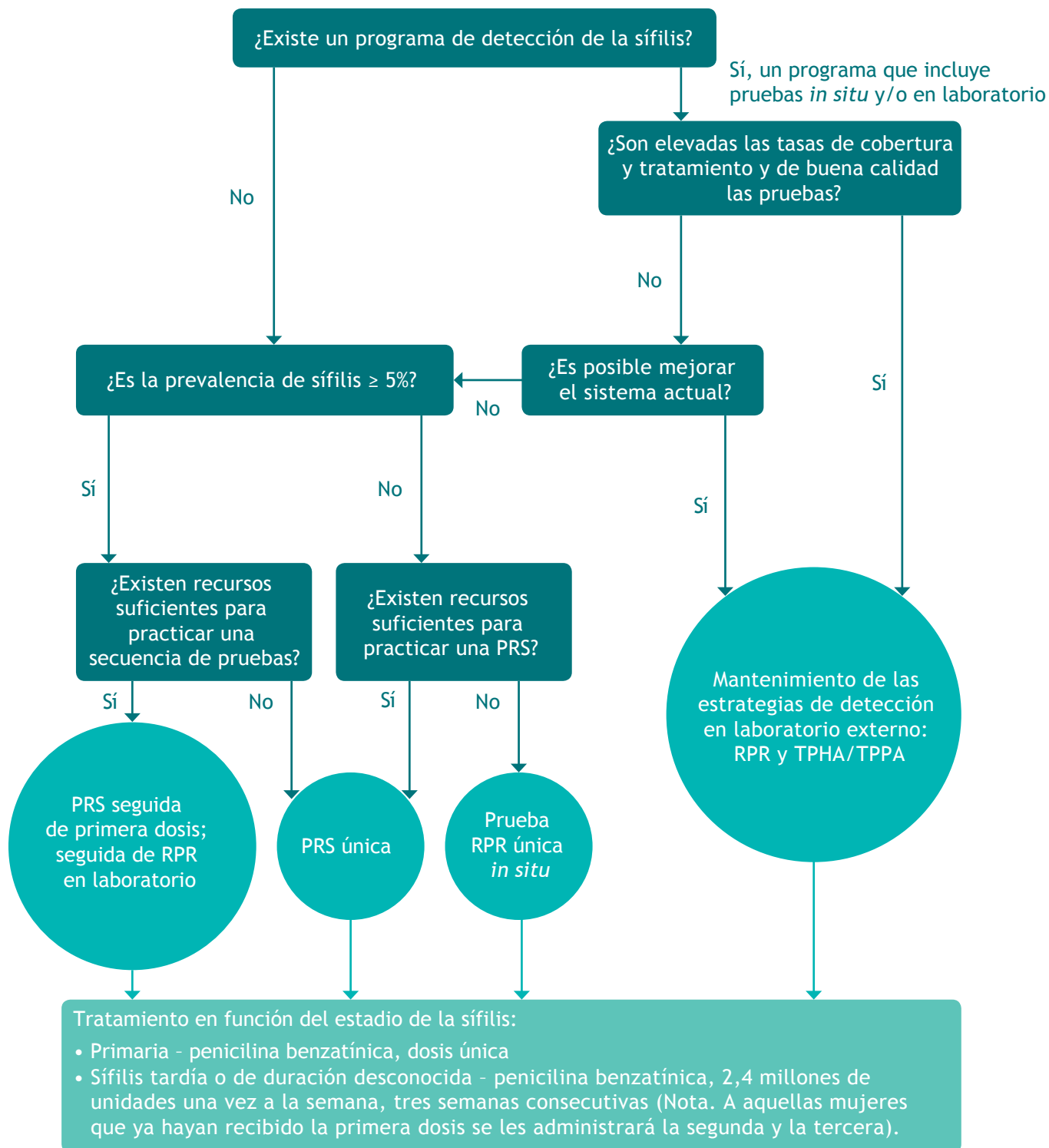
Cuando la cobertura de tamizaje de mujeres embarazadas y la tasa de tratamiento de personas seropositivas no sean como mínimo del 95% en ambos casos, en consistencia con las metas fijadas en la publicación *Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis (Guía global sobre los criterios y procesos para la validación de la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y sífilis congénita)* (15), convendrá tomar medidas para corregir las deficiencias del sistema. Si no fuera posible resolver estos problemas, habría que contemplar la posibilidad de implementar nuevas estrategias de detección y tratamiento, siguiendo para ello el flujograma de decisiones esquematizado en la figura 1.

Las decisiones que se tomen también dependerán de los recursos disponibles. Las autoridades decisorias de cada país deben preguntarse si las instalaciones de laboratorio existentes cumplen los criterios requeridos y también si en los puntos de consulta están presentes los recursos necesarios, a saber, suministro eléctrico para refrigerar los reactivos, agitador y centrífuga de sangre. Cuando no sea así, deberán tener también en cuenta los costos de transporte de las muestras al laboratorio. En la mayoría de las situaciones, las PRS resultan menos gravosas que las pruebas de reagin plasmática rápida (RPR) practicadas *in situ* o en laboratorio.

Será indispensable disponer de datos de referencia exactos sobre la prevalencia de la sífilis en embarazadas, basados en resultados de la prueba RPR posteriormente confirmados mediante un ensayo de hemaglutinación de *Treponema pallidum* (TPHA) o un ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TPPA). En esta guía se considera prevalencia baja de sífilis toda tasa inferior a un 5% y prevalencia elevada toda tasa igual o superior a un 5%.

Es preciso especificar la interpretación de los resultados y las decisiones que a partir de ahí vayan a tomarse sobre el subsiguiente régimen terapéutico, atendiendo para ello a las recomendaciones 5, 6, 7 y 8 para tratar la sífilis temprana o la tardía en embarazadas (véase la sección 4.3).

Figura 1. Esquema del proceso decisorio respecto del mantenimiento o la implementación de nuevas estrategias de detección y tratamiento de la sífilis

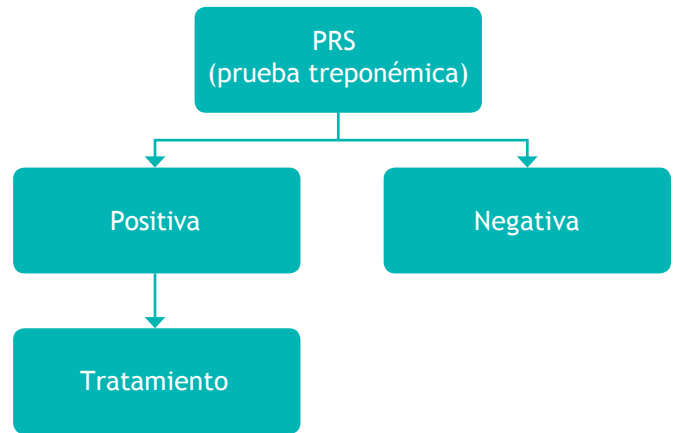


RPR: prueba de reagina plasmática rápida; PRS: prueba (treponémica) rápida de la sífilis; TPHA: ensayo de hemaglutinación de *Treponema pallidum*; TPPA: ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*.

5.3 ESTRATEGIAS (Y DIAGRAMAS) DE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO

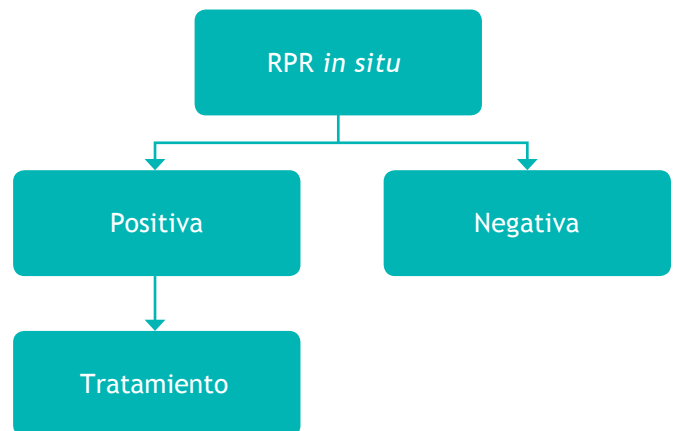
ESTRATEGIA A. PRS ÚNICA *IN SITU*, SEGUIDA DE TRATAMIENTO EN CASO DE RESULTADO POSITIVO

Con esta estrategia se practica únicamente una PRS *in situ*, seguida, en función de los resultados, de la administración de tratamiento en el curso de la misma consulta. La PRS, sin embargo, no permite distinguir entre la presencia de una sífilis previa, ya debidamente tratada, y la de una sífilis no tratada. Por ello es probable que una embarazada que resulte positiva a la PRS y reciba el adecuado tratamiento antisifilítico siga dando resultado positivo a toda PRS que se le practique ulteriormente (p.ej. durante un nuevo embarazo). Por consiguiente, aquellas embarazadas que en el pasado hubieran resultado positivas a una PRS (p.ej. durante un embarazo anterior) podrían ser tratadas de nuevo contra la sífilis sin necesidad de repetir la PRS, cuando se considere que hay un elevado riesgo de reinfección. También cabe la posibilidad alternativa de someter a esas mujeres a una prueba RPR cuantitativa, en lugar de una PRS, con objeto de determinar su título de anticuerpos.



ESTRATEGIA B. PRUEBA RPR ÚNICA *IN SITU*, SEGUIDA DE TRATAMIENTO EN CASO DE RESULTADO POSITIVO

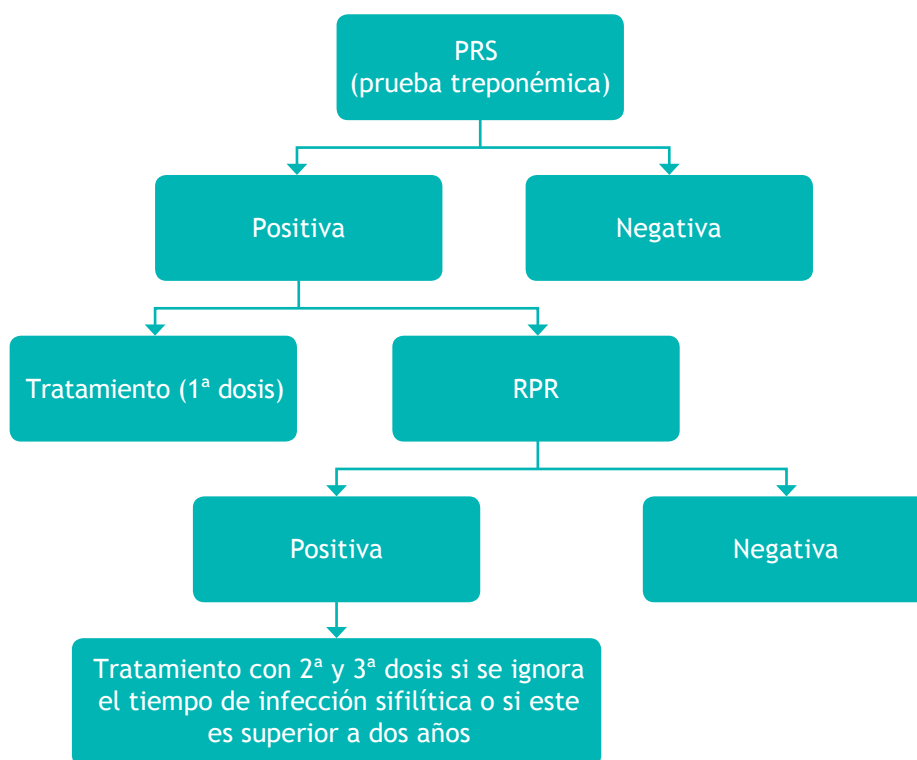
Con esta estrategia se practica en el lugar de consulta una única prueba RPR cuyos resultados están disponibles con rapidez, de forma que sea posible dispensar tratamiento el mismo día, o dicho de otro modo: una embarazada puede ser sometida a prueba y a tratamiento en el curso de la misma consulta (al igual que con la estrategia de PRS única *in situ*). Si la prueba RPR arroja resultado negativo, puede ser repetida al cabo de aproximadamente un mes con objeto de obtener un diagnóstico correcto (positivo) en aquellas personas afectadas de sífilis temprana cuya primera prueba RPR aún no fuera positiva. Una mujer con sífilis temprana empieza a ser positiva a la prueba RPR alrededor de un mes después de la aparición del chancro primario. Para realizar la prueba RPR *in situ* es preciso disponer de un agitador, una centrífuga de sangre y un refrigerador para los reactivos, y también de suministro eléctrico para hacer funcionar todo este material.



ESTRATEGIA C. PRS *IN SITU*, SEGUIDA (EN CASO POSITIVO) DE UNA PRIMERA DOSIS Y UNA PRUEBA RPR

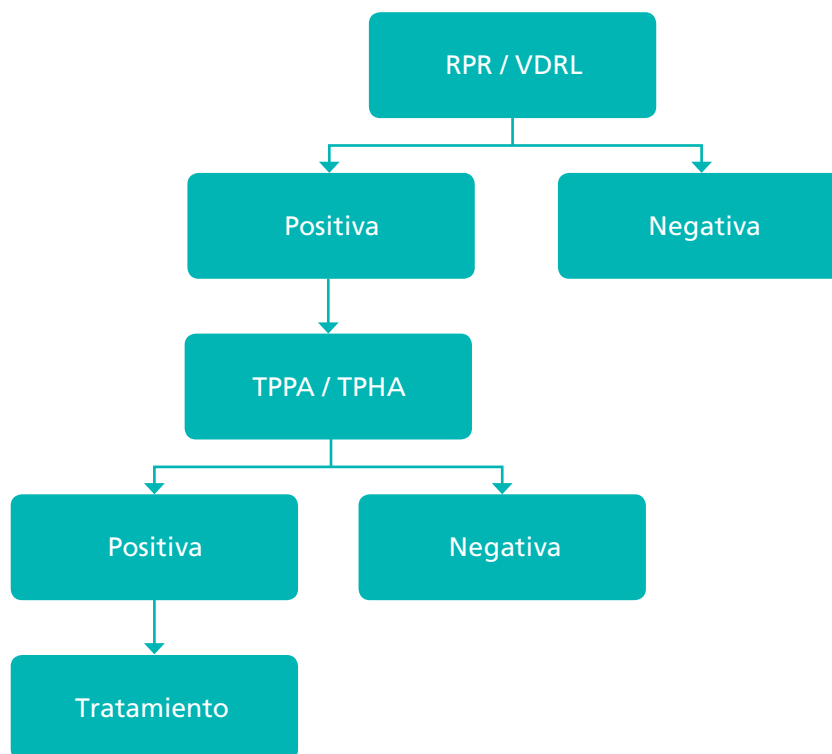
Con esta estrategia, en primer lugar se practica a la embarazada una PRS (prueba treponémica) *in situ*. Un resultado seronegativo puede ser interpretado como ausencia de infección sifilítica, en cuyo caso no se administra tratamiento alguno ni se practica ninguna otra prueba. Si la PRS *in situ* resulta positiva, hay que administrar tratamiento de inmediato a fin de prevenir todo resultado adverso del embarazo, para lo cual bastará una dosis única de penicilina benzatínica. A continuación se puede someter a la mujer a una nueva prueba con una técnica RPR (que, dependiendo de los recursos disponibles, puede efectuarse en el lugar de consulta o fuera de él): si esta prueba también resulta positiva, se administra a la mujer el tratamiento antisifilítico adecuado en función del tiempo de infección que se le haya determinado (véase la sección 4.3). Si la duración es inferior a dos años no se necesita otra dosis, pero si se ignora el tiempo de infección o esta dura desde hace más de dos años habrá que administrar una segunda dosis una

semana después de la primera y una tercera al cabo de otra semana. Si la prueba RPR arroja resultado negativo, sin embargo, puede ser repetida aproximadamente un mes después con objeto de obtener un diagnóstico correcto (positivo) en aquellas personas afectadas de sífilis temprana cuya primera prueba RPR aún no fuera positiva. Una mujer con sífilis temprana empieza a ser positiva a la prueba RPR alrededor de un mes después de la aparición del chancro primario. Conviene señalar que esta estrategia, al igual que el D, puede exigir que la mujer embarazada acuda dos veces al dispensario cuando la primera prueba haya resultado positiva (la segunda vez para recoger los resultados de la segunda prueba [RPR], si esta no pudo practicarse *in situ*, y recibir nuevo tratamiento cuando ello sea lo indicado). La diferencia es que con esta estrategia ya recibirá sus primeros resultados y (en caso positivo) su primera dosis de tratamiento el día de su primera consulta, mientras que con la estrategia D no recibirá resultado ni tratamiento alguno en su primera visita.



ESTRATEGIA D. ESTRATEGIA CLÁSICA DE DETECCIÓN EN LABORATORIO: PRUEBA RPR O VDRL EN INSTALACIONES EXTERNAS, SEGUIDA (EN CASO POSITIVO) DE UNA PRUEBA TPPA O TPHA, SEGUIDA (EN CASO POSITIVO) DE TRATAMIENTO

La estrategia clásica de tamizaje consiste en una prueba RPR o VDRL seguida (en caso de resultado positivo) de una prueba de confirmación con la misma muestra sanguínea: TPHA o TPPA, técnicas ambas que suelen practicarse en un laboratorio externo. El tratamiento parte de un diagnóstico confirmado de sífilis, y puesto que la confirmación suele tardar de 2 a 3 días, esta estrategia exige normalmente que la embarazada acuda dos veces al dispensario: una primera para la extracción de la muestra sanguínea que se analizará y una segunda para recoger los resultados finales de las pruebas y, si procede, recibir el tratamiento adecuado.

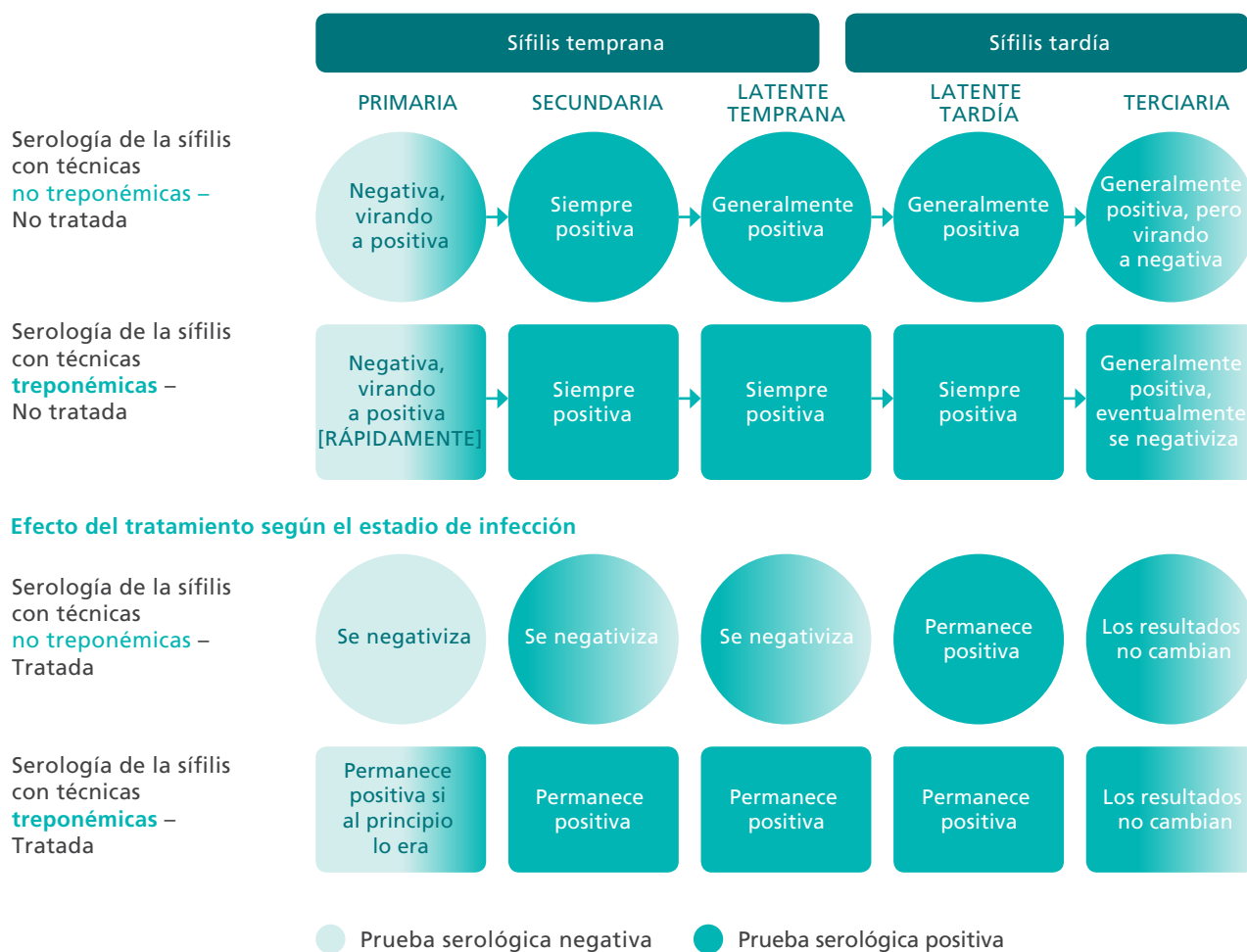


5.4 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN DE LA SÍFILIS

En la figura 2 se muestran esquemáticamente un resumen de la reactividad de las técnicas serológicas treponémicas y no treponémicas de detección de la sífilis y el impacto para un tratamiento eficaz. Dado que las pruebas serológicas arrojan solo un diagnóstico de presunción, su interpretación debe acompañarse de un buen conocimiento de los antecedentes sexuales de la persona, de un reconocimiento físico y de información sobre el estadio de la enfermedad y sobre cualquier otra dolencia o infección subyacente, teniendo también en cuenta la eventualidad de resultados falsos

positivos o falsos negativos. De ser posible, cuando una prueba no treponémica (esto es, RPR o VDRL) resulte positiva conviene proceder a una cuantificación (esto es, determinar el título de anticuerpos). Sobre todo, la realización de las PRS exige que el personal encargado de ellas haya superado pruebas de competencia y que se efectúe una labor permanente de vigilancia del desempeño y de control de la calidad con muestras de control negativas y positivas.

Figura 2. Reactividad de las técnicas serológicas según el estadio de la sífilis y efectos del tratamiento



Fuente: Unemo et al., 2013 (4).

Las pruebas no treponémicas, como la RPR o la VDRL, se vuelven positivas entre cuatro y seis semanas después de la infección, o entre una y cuatro semanas, aproximadamente, después de la aparición del chancro de la sífilis primaria. Casi sin excepción, estas pruebas son reactivas ante una sífilis secundaria. A medida que aumenta la duración de los estadios temprano y tardío de la sífilis latente, el título de anticuerpos va disminuyendo, hasta que finalmente, en una sífilis tardía (latente tardía y terciaria) puede acabar deparando un resultado negativo, incluso en ausencia de tratamiento. Cuando se administra tratamiento, la prueba serológica de la sífilis puede o no negativizarse, dependiendo del estadio de la enfermedad en el que se haya instituido el tratamiento. Es más probable que ello ocurra si la persona recibe tratamiento en los estadios de sífilis primaria o secundaria. Cuando se diagnostica la enfermedad en su estadio tardío, las pruebas no treponémicas siguen resultando positivas durante toda la vida.

Las pruebas treponémicas específicas, esto es, TPHA, TPPA, FTA-ABS o PRS, pueden dar resultado positivo antes que las pruebas no treponémicas. La mayoría (un 85%) de las personas que han resultado positivas con una técnica treponémica siguen teniendo resultados positivos a todas las

pruebas treponémicas subsiguientes, aun cuando hayan sido tratadas con éxito de la infección.

5.5 PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO Y GARANTÍA DE CALIDAD

Para una explicación detallada de los procedimientos de realización de las pruebas PRS y RPR, véase el manual de la OMS sobre el diagnóstico en laboratorio de infecciones de transmisión sexual, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (4).

Como parte del mantenimiento general de las actividades de laboratorio, es esencial preservar la calidad de las pruebas de detección de la sífilis practicadas en la instalación. Para ello hay que impartir la debida formación al personal encargado de las pruebas y elaborar procedimientos operativos normalizados. Asimismo, hay que instaurar un sistema de control de calidad y de evaluación externa de la calidad, que incluya la realización periódica de pruebas de competencia del personal para ejecutar esas técnicas. Por último, conviene asegurarse de disponer en todo momento de los kits de prueba y de los productos terapéuticos necesarios.

06

RUMBO A FUTURAS
INVESTIGACIONES

La evidencia científica utilizada para desarrollar las recomendaciones de esta guía proviene principalmente de la aplicación de modelos utilizando datos de exactitud de las pruebas de diagnóstico, procedentes a su vez de investigaciones sobre trabajo de campo o ensayos clínicos publicados o de estudios de evaluación de los efectos del tratamiento.

Aunque había evidencia sobre la estrategia de prueba única (como pruebas rápidas de la sífilis [PRS] y prueba de reagina plasmática rápida [RPR]), no había acerca de la exactitud de diagnóstico que ofrece una secuencia de pruebas (p.ej. PRS seguida de prueba RPR [estrategia C, sección 5]). Las secuencias de pruebas revisten gran interés y abren muchas posibilidades, pero se necesitan más investigaciones para determinar la exactitud que ofrecen realmente, por oposición a los resultados de las pruebas calculados con modelos.

La aplicación de modelos también permitió calcular los efectos sobre los resultados sanitarios en el bebé y la madre, pues había pocos estudios en los que se hubiera seguido la trayectoria de mujeres embarazadas desde la realización de la prueba hasta la constatación de resultados importantes. Reunir datos de seguimiento como parte de ensayos clínicos comparativos aleatorizados puede resultar en efecto muy complicado. Pero en los meses y años venideros, cuando se apliquen las recomendaciones, será posible realizar un seguimiento a gran escala de cohortes

de pacientes, y ello aportará información importante sobre la aplicación práctica de las estrategias de detección y tratamiento y los frutos que hayan deparado, en particular la estrategia de PRS *in situ* seguida, en caso positivo, de una primera dosis de tratamiento y de una prueba RPR seguida, en caso positivo, de la segunda y la tercera dosis de tratamiento (estrategia C, véase la sección 5). Además, también sería necesario evaluar el nivel de aceptabilidad de estas estrategias para las embarazadas y el personal de atención sanitaria, así como su viabilidad en diferentes entornos.

En esta guía se ha puesto el acento en el empleo de pruebas rápidas de detección de la sífilis en el lugar de consulta (*in situ*), como las PRS y la prueba RPR. También han ido apareciendo otros métodos, ahora mismo en curso de evaluación, que reúnen técnicas treponémicas y no treponémicas en una sola prueba. En futuras directrices se tratarán estas pruebas combinadas y se formularán recomendaciones para utilizarlas. Por otro lado, existe un creciente volumen de datos científicos sobre el uso de pruebas dobles de detección de la sífilis y el VIH, datos que también serán examinados con el objeto de formular, en directrices venideras, recomendaciones al respecto.

REFERENCIAS

1. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N et. al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304. doi:10.1371/journal.pone.0143304.
2. Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML, Turlapati P, Temmerman M, Broutet N, Newman L. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. *Lancet Global Health*. 2016;4(8):e525–e533. doi:10.1016/S2214-109X(16)30135.
3. Technical consultation on the elimination of mother-to-child transmission of HIV: final meeting report. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44638/1/9789241501910_eng.pdf, documento consultado el 11 de julio de 2017).
4. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R, editors. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85343/1/9789241505840_eng.pdf, documento consultado el 11 de julio de 2017).
5. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42782/1/9241546263_eng.pdf, documento consultado el 11 de julio de 2017).
6. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva; World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>, documento consultado el 11 de julio de 2017).
7. WHO handbook for guideline development, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf, documento consultado el 11 de julio de 2017).
8. Kahn JG, Jiwani A, Gomez GB, Hawkes SJ, Chesson HW, Broutet N et al. The cost and cost-effectiveness of scaling up screening and treatment of syphilis in pregnancy: a model. *PLoS One*. 2014;9(1):e87510. doi:10.1371/journal.pone.0087510.
9. Terris-Prestholt F, Vickerman P, Torres-Rueda S, Santesso N, Sweeney S, Mallma P et al. The cost-effectiveness of 10 antenatal syphilis screening and treatment approaches in Peru, Tanzania, and Zambia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(Suppl 1):S73–80. doi:10.1016/j.ijgo.2015.04.007.
10. Rogozińska E, Kara-Newton L, Zamora JR, Khan KS. On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG*. 2016;124(5):734–41. doi:10.1111/1471-0528.14455.
11. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G et al.; GRADE Working Group. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:89–98. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.
12. International drug price indicator guide, 2014 edition (updated annually). Medford (MA): Management Sciences for Health; 2015 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21982en/s21982en.pdf>, documento consultado el 10 de julio de 2017).
13. WHO guidelines for declaration of interests (WHO experts). Geneva: World Health Organization; 2014.
14. Introducing WHO's reproductive health guidelines and tools into national programmes: principles and processes of adaptation and implementation. Geneva: World Health Organization; 2007 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_RHR_07.9_eng.pdf, documento consultado el 11 de julio de 2017).
15. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241505888/en/>, documento consultado el 11 de julio de 2017).

ANEXO A.

EQUIPOS QUE PARTICIPAN EN LA ELABORACIÓN DE DIRECTRICES SOBRE ITS

COMITÉ DIRECTIVO DE LA OMS EN MATERIA DE ITS

Coordinadores regionales de la OMS en materia de ITS		Región de la OMS
1	Massimo Ghidinelli (jefe de unidad, VIH, Hepatitis, Tuberculosis e ITS)	División de Enfermedades Transmisibles Región de las Américas (AMR) Washington, DC (Estados Unidos de América, EE.UU.)
2	Lali Khotenashvili (funcionaria médica, VIH)	Región de Europa (EUR) Copenhague (Dinamarca)
3	Ying-Ru Lo (coordinadora, VIH, hepatitis e ITS)	División de Enfermedades Transmisibles Región del Pacífico Occidental (WPR) Manila (Filipinas)
4	Frank Lule (funcionario médico, VIH)	Región de África (AFR) Brazzaville (Congo)
5	Razia Pendse (asesora regional, VIH, ITS y hepatitis) y Ornella Lincetto (representante de la OMS en Bután)	División de Enfermedades Transmisibles Región de Asia Sudoriental (SEAR) Nueva Delhi (India)
6	Hamida Khattabi (funcionaria médica, VIH e ITS) y Gabriela Reidner (asesora regional, VIH e ITS)	División de Enfermedades Transmisibles Región del Mediterráneo Oriental (EMR) El Cairo (Egipto)
Sede de la OMS		Departamento y equipo de la OMS
7	Moazzam Ali	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
8	Avni Amin	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Adolescentes y poblaciones en riesgo
9	Rachel Baggaley	Departamento de VIH/sida Poblaciones clave y prevención innovadora
10	Venkatraman Chandra-Mouli	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Adolescentes y poblaciones en riesgo
11	Jane Ferguson	Departamento de Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente; Investigación y desarrollo
12	Mario Festin	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
13	Mary Lyn Gaffield	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
14	Antonio Gerbase	Departamento de VIH/sida Poblaciones clave y prevención innovadora
15	Sami Gottlieb	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
16	Frances McConville	Departamento de Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente

17	Lori Newman	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
18	Annette Mwansa Nkowane	Departamento de Personal Sanitario
19	Anita Sands	Departamento de Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales Equipo de precalificación
20	Igor Toskin	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
21	Marco Vitoria	Departamento de VIH/sida Tratamiento y atención
Secretaría ITS de la OMS		Departamento y equipo de la OMS
22	Ian Askew	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
23	Nathalie Broutet (codirectora del proceso de elaboración)	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
24	James Kiarie	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
25	Charifa Zemouri	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana
26	Teodora Elvira Wi (dirigente del proceso de elaboración)	Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas Equipo de reproducción humana

METODÓLOGA

Nancy Santesso

Especialidad:

elaboración de directrices, revisiones sistemáticas, epidemiología clínica

Señas:

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics
McMaster University
1200 Main Street West
Hamilton, Ontario L8N 3Z5
(Canadá)

EQUIPO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA, UNIVERSIDAD MCMASTER

Dirección: Nancy Santesso

Miembros: Angela Barbara, Housne Begum, Janna-Lina Kerth, Gian Paolo Morgano, Kristie Poole, John Riva, Nicole Schwab, Matthew Ventresca, Yuan Zhang y Andrew Zikic.

GRUPO DE ELABORACIÓN DE DIRECTRICES SOBRE ITS

Presidentes: Judith Wasserheit, Holger Schünemann, Patricia García

Nombre y señas	Región	Sexo
<p>1 Yaw (Sax) Adu-Sarkodie School of Medical Sciences Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST) PO Box 1934, Bantama Kumasi (Ghana)</p>	AFR	Masc.
<p>2 Andrew Amato European Centre for Disease Prevention and Control Tomtebodavägen 11a 171 83 Stockholm (Suecia)</p>	EUR	Masc.
<p>3 Gail Bolan Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333 (EE.UU.)</p>	AMR	Fem.
<p>4 John Chungalucha National Institute for Medical Research Mwanza Medical Research Centre PO Box 1462 Mwanza (Tanzania)</p>	AFR	Masc.
<p>5 Xiang-Sheng Chen National Center for STD Control Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College 12 Jiangwangmiao Street Nanjing 210042 (China)</p>	WPR	Masc.
<p>6 Harrel Chesson Division of STI Prevention Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333 (EE.UU.)</p>	AMR	Masc.
<p>7 Craig Cohen University of California, San Francisco 50 Beale Street, Suite 1200 San Francisco, CA 94117 (EE.UU.)</p>	AMR	Masc.
<p>8 Francisco García Pima County Health Department 3950 S. Country Club Road Suite 100 Tucson, AZ 85714 (EE.UU.)</p>	AMR	Masc.
<p>9 Escuela de Salud Pública y Administración Universidad Peruana Cayetano Heredia Av. Honorio Delgado 430 31 AP, 4314 Lima (Perú)</p>	AMR	Fem.

10	Suzanne Garland Royal Women's Hospital, Level 1 Bldg 404, Bio 21 Institute 30 Flemington Road, Parkville Victoria (Australia)	WPR	Fem.
11	Sarah Hawkes University College London Institute for Global Health London (Reino Unido)	EUR	Fem.
12	Mary Higgins International Confederation of Midwives Laan van Meerdervoort 70 2517 AN The Hague (Países Bajos)	EUR	Fem.
13	King Holmes Department of Global Health and Department of Medicine University of Washington Harborview Medical Center 325 9th Ave., Box 359931 Seattle, WA 98104 (EE.UU.)	AMR	Masc.
14	Jeffrey Klausner Division of Infectious Diseases and Program in Global Health David Geffen School of Medicine and Fielding School of Public Health University of California, Los Angeles (EE.UU.)	AMR	Masc.
15	David Lewis Western Sydney Sexual Health Centre Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity Sydney Medical School Westmead, University of Sydney Sydney (Australia)	WPR	Masc.
16	Nicola Low Epidemiology and Public Health University of Bern Institute of Social and Preventive Medicine Finkenhubelweg 11 3012 Bern (Suiza)	EUR	Fem.
17	David Mabey Communicable Diseases London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) Keppel Street London WC1E 7HT (Reino Unido)	EUR	Masc.
18	Angelica Espinosa Miranda Núcleo de Doenças Infecciosas Universidade Federal do Espírito Santo Av. Marechal Campos 1468 Maruípe Vitória – ES CEP 29040-091 (Brasil)	AMR	Fem.

19	Nelly Mugo Kenya Medical Research Institute Mbagathi Rd. PO Box 54840 – 00200 Nairobi (Kenya)	AFR	Fem.
20	Saiqa Mullick Implementation Science University of the Witwatersrand Hillbrow Health Precinct Hillbrow, Johannesburg (Sudáfrica)	AFR	Fem.
21	Francis Ndowa 6 Thames Road Vainona, Harare (Zimbabwe)	AFR	Masc.
22	Joel Palefsky Division of Infectious Diseases Box 0654 513 Parnassus Ave, Room S420 University of California, San Francisco San Francisco, CA 94143 (EE.UU.)	AMR	Masc.
23	Keith Radcliffe European STI Guidelines Project International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) Royal Society of Medicine 1 Wimpole Street London W1G 0AE (Reino Unido)	EUR	Masc.
24	Ulugbek Sabirov National STI Program Republican Center for Dermato-Venereology Tashkent (Uzbekistán)	EUR	Masc.
25	Holger Schünemann (copresidente) Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics Universidad McMaster 1200 Main Street West Hamilton, Ontario L8N 3Z5 (Canadá)	AMR	Masc.
26	Richard Steen Località Cassaluvo Diano San Pietro Imperia 18013 (Italia)	EUR	Masc.
27	Judith Stephenson University College London Gower Street London (Reino Unido)	EUR	Fem.
28	Magnus Unemo Department of Laboratory Medicine Microbiology Örebro University Hospital SE-701 85 Örebro (Suecia)	EUR	Masc.

29	Bea Vuylsteke Institute of Tropical Medicine Nationalestraat 155 2000 Antwerp (Bélgica)	EUR	Fem.
30	Anna Wald University of Washington Virology Research Clinic Harborview Medical Center 325 9th Ave, Box 359928 Seattle, WA 98104 (EE.UU.)	AMR	Fem.
31	Judith Wasserheit (copresidenta) Department of Global Health Professor of Global Health and Medicine Adjunct Professor of Epidemiology University of Washington Harris Hydraulics Building, Room 309D 1705 NE Pacific Street Box 357965 Seattle, WA 98195-7965 (EE.UU.)	AMR	Fem.
32	Thomas Wong Division of Community Acquired Infections Centre for Communicable Diseases and Infection Control Public Health Agency of Canada Room 2391, 100 Eglantine Driveway Tunney's Pasture, AL 0602C Ottawa, Ontario K1A 0L2 (Canadá)	AMR	Masc.
33	Kimberly A. Workowski Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Division of Infectious Diseases Emory University School of Medicine 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333 (EE.UU.)	AMR	Fem.

AFR: Región de África de la OMS; AMR: Región de las Américas de la OMS; EMR: Región del Mediterráneo Oriental de la OMS; EUR: Región de Europa de la OMS; SEAR: Región de Asia Sudoriental de la OMS; WPR: Región del Pacífico Occidental de la OMS.

Grupo de Elaboración de Directrices sobre ITS: grupo de trabajo sobre la sífilis

1.	Gail Bolan
2.	John Chungalucha
3.	Xiang-Sheng Chen
4.	Patricia García
5.	Suzanne Garland
6.	Jeffrey Klausner
7.	David Mabey
8.	Saiqa Mullick
9.	Joel Palefsky
10.	Ulugbek Sabirov
11.	Richard Steen

Grupo Externo de Revisión en materia de ITS: grupo de trabajo sobre la sífilis

Nombre y señas		Región	Sexo
1	Laith Abu-Raddad Biostatistics, Epidemiology and Biomathematics Research Core Infectious Disease Epidemiology Group Department of Public Health Weill Cornell Medical College Cornell University Qatar Foundation – Education City (Qatar)	EMR	Masc.
2	Chris Akolo FHI 360 224 Chapel Hill, Nelson Highway Durham, NC 277712 (EE.UU.)	AMR	Masc.
3	Adele Schwartz Benzaken Ministério da Saúde Departamento de IST, AIDS e Hepatites Virais SAF Sul Trecho 2, Ed. Premium Torre I, Térreo, Sala 12 70.070-600 – Brasília – DF (Brasil)	AMR	Fem.
4	Mircea Betiu Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy (República de Moldova)	EUR	Masc.
5	Anupong Chitwarakorn Department of Diseases Control Bureau of AIDS, TB and STIs Ministry of Public Health Nonthaburi (Tailandia)	SEAR	Masc.

6	Carolyn Deal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) United States Department of Health and Human Services National Institutes of Health Washington, DC (EE.UU.)	AMR	Fem.
7	Margaret Gale-Rowe Professional Guidelines and Public Health Practice Division Centre for Communicable Diseases and Infection Control Public Health Agency of Canada Ottawa, Ontario (Canadá)	AMR	Fem.
8	William M. Geisler Medicine and Epidemiology University of Alabama at Birmingham Division of Infectious Diseases 703 19th Street South Zeigler Research Building, Room 242 Birmingham, AL 35294-0007 (EE.UU.)	AMR	Masc.
9	Amina El Kettani Direction de l'Epidémiologie Service des MST-sida Ministère de la Santé 71 Avenue Ibn Sinaa, Agdal Rabat (Marruecos)	EMR	Fem.
10	Ahmed Latif Public Health Consultant (Zimbabwe)	AFR	Masc.
11	Mary Kamb Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333 (EE.UU.)	AMR	Fem.
12	Mizan Kiros Disease Prevention and Control Directorate Federal Ministry of Health (Etiopía)	AFR	Masc.
13	Philippe Mayaud Clinical Research Department Faculty of Infectious and Tropical Diseases London School of Hygiene and Tropical Medicine Keppel Street London WC1E 7HT (Reino Unido)	EUR	Masc.
14	David McCartney Research and Technical Support International Planned Parenthood Federation (IPPF) 4 Newhams Row, London SE1 3UZ (Reino Unido)	EUR	Masc.
15	Ali M. Mir Population Council No. 7 Street 62, Sector F/6-3 Islamabad (Pakistán)	SEAR	Masc.

16	Nuriye Ortayli United Nations Population Fund (UNFPA) 605 Third Avenue, 4th floor New York, NY 10158 (EE.UU.)	AMR	Fem.
17	Pablo Sánchez The Ohio State University Nationwide Children's Hospital Clinical and Translational Research (Neonatology) Center for Perinatal Research 700 Children's Drive Columbus, OH 43205-2664 (EE.UU.)	AMR	Masc.
18	Khantanouvieng Sayabounthavong Ministry of Health (República Democrática Popular Lao)	WPR	Masc.
19	Aman Kumar Singh Department of AIDS Control (National AIDS Control Organization) Ministry of Health and Family Welfare Government of India Chandralok Building, 9th Floor, 36, Janpath New Delhi 110001 (India)	SEAR	Masc.

AFR: Región de África de la OMS; AMR: Región de las Américas de la OMS; EMR: Región del Mediterráneo Oriental de la OMS; EUR: Región de Europa de la OMS; SEAR: Región de Asia Sudoriental de la OMS; WPR: Región del Pacífico Occidental de la OMS.

ANEXO B. MÉTODOS DETALLADOS DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA

A continuación se exponen los métodos utilizados para elaborar las recomendaciones relativas a la detección de la sífilis en embarazadas. Los métodos referidos específicamente al tratamiento de la enfermedad en las mujeres gestantes, están descritos en la guía de la OMS para el tratamiento de *Treponema pallidum* (sífilis)⁹.

PREGUNTAS Y RESULTADOS

Con objeto de determinar cuáles eran las recomendaciones que convenía actualizar, en diciembre de 2013 el Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) procedió a examinar las recomendaciones vigentes que figuraban en una serie de importantes directrices internacionales, a saber:

- directrices para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual de 2010, Departamento de Salud y Servicios Sociales, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC)¹⁰;
- directrices nacionales del Reino Unido de atención de las infecciones de transmisión sexual, Asociación Británica para la Salud Sexual y el VIH (BASHH), 2006–2011;¹¹
- directrices canadienses sobre las infecciones de transmisión sexual, Agencia de Salud Pública del Canadá, 2013–2014;¹²
- directrices europeas sobre las infecciones de transmisión sexual, Unión Internacional sobre las Infecciones de Transmisión Sexual (IUSTI);¹³
- directrices nacionales de atención de las infecciones transmisibles por vía sexual, Sexual Health Society of Victoria (Australia), 2008;¹⁴
- directrices nacionales sobre atención y control de las infecciones de transmisión sexual, Departamento Nacional de Salud (Sudáfrica), 2009;¹⁵ y
- directrices nacionales de prevención, atención y control de las infecciones del aparato reproductor, incluidas las infecciones de transmisión sexual, Ministerio de Salud y Bienestar Familiar del Gobierno de la India, agosto de 2007.¹⁶

En diciembre de 2013 se celebró una reunión en la que el Grupo de Elaboración de Directrices (GED) estudió y determinó las cuestiones que debían ser abordadas en las directrices relativas al tratamiento de la sífilis (publicación de 2016) y a la detección y el tratamiento de la enfermedad en embarazadas (esta publicación), entre ellas las poblaciones, pruebas y resultados que hicieran específicamente al caso. A partir de ahí se seleccionaron una serie de preguntas estructuradas con arreglo al formato PICO (población, intervención, comparación y resultado), en las que se tenían en cuenta diferentes estrategias de prueba o tamizaje, así como la ausencia de tamizaje y la administración generalizada de tratamiento.

⁹ Consultable en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>

¹⁰ Consultable en: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/std-treatment-2010-rr5912.pdf>

¹¹ Consultable en: <http://www.bashh.org/BASHH/Guidelines/Guidelines/BASHH/Guidelines/Guidelines.aspx?hkey=072c83ed-0e9b-44b2-a989-7c84e4fbd9de>

¹² Consultable en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/index-eng.php>

¹³ Consultable en: <http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm>

¹⁴ Melbourne Sexual Health Centre Treatment Guidelines, consultable en: <http://mshc.org.au/HealthProfessional/MSHCTreatmentGuidelines/tabid/116/Default>

¹⁵ DA Lewis, E Maruma. Revision of the nacional guideline for first-line comprehensive management and control of sexually transmitted infections: what's new and why? South Afr J Epidemiol Infect. 2009;24(2):6–9 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18369en/s18369en.pdf>).

¹⁶ Consultable en: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---ilo_aids/documents/legaldocument/wcms_117313.pdf

Preguntas y resultados prioritarios en relación con la detección y el tratamiento de la sífilis en embarazadas

Población	Intervención / Comparación	Resultado
Mujeres embarazadas – entornos con prevalencia baja y prevalencia elevada de sífilis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prueba rápida de la sífilis (PRS) treponémica 2. PRS treponémica <i>más</i> prueba rápida doble treponémica/no treponémica in situ 3. PRS treponémica <i>más</i> RPR/VDRL (en laboratorio) <ul style="list-style-type: none"> – si la PRS treponémica es positiva, administración de la 1ª dosis; – tratamiento solo tras la RPR (si es positiva) 4. Prueba rápida doble treponémica/no treponémica 5. RPR/VDRL (en laboratorio) 6. RPR/VDRL (en laboratorio) <i>más</i> PRS treponémica 7. RPR/VDRL <i>más</i> prueba treponémica en laboratorio <p>O</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento generalizado 2. Ausencia de tamizaje 	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de tratamiento: sub-tratamiento y sobretratamiento • Costo por caso detectado • Costo por mujer analizada • Cobertura de tamizaje • Efectos secundarios, eventos adversos a un medicamento o la penicilina • Accesibilidad • Información y tratamiento (sobretratamiento y sub- tratamiento) de la pareja sexual • Culminación del tratamiento materno antes del parto • Complicaciones en la madre • Resultados en el bebé • (Resultados en cuanto al VIH [sin relación directa con los resultados de la sífilis])

RPR: reagina plasmática rápida; PRS: prueba rápida de la sífilis; VDRL: Venereal Diseases Research Laboratory.

REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA

BÚSQUEDA DE EVIDENCIA SOBRE LOS EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES

Para evitar la duplicación de revisiones publicadas anteriormente, al realizar la búsqueda de datos científicos se siguió un procedimiento jerarquizado. El equipo buscó en primer lugar síntesis de datos, para ocuparse después de localizar estudios primarios de todos los factores requeridos para completar el marco de decisión científicamente fundamentada correspondiente a cada pregunta (esto es, efectos beneficiosos y perniciosos, valores de los pacientes, aceptabilidad, viabilidad, equidad y costos).

El procedimiento jerarquizado consistía en encontrar síntesis preexistentes de datos científicos, en especial en directrices ya publicadas que incluyeran revisiones bibliográficas sistemáticas. También se actualizaron las búsquedas de revisiones sistemáticas en la materia para localizar, si los hubiera, ensayos clínicos comparativos aleatorizados o estudios no aleatorizados realizados con posterioridad a la fecha de la revisión en cuestión.

Los métodos de búsqueda, definidos por un especialista en información formado en la práctica de revisiones sistemáticas, preveían el uso de palabras clave tomadas del vocabulario controlado de la base de datos y de términos del cuerpo del texto basados en las preguntas PICO. No había restricción alguna en cuanto al idioma, el tipo de publicación o el diseño del estudio (con la salvedad de las búsquedas de revisiones sistemáticas).

Para localizar todo protocolo o revisión sistemática que se hubiera publicado hasta octubre de 2016 se interrogó el conjunto de bases de datos de la Cochrane Library: base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas (CDRS: Database of Systematic Reviews); base de datos de resúmenes de revisiones de efectos (DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects); base de datos de Health Technology Assessment (HTA); y base de datos Journal Club, del American College of Physicians (ACP).

Protocolo de búsqueda

1. syphilis.mp.
2. pallidum.mp.
3. 1 or 2
4. rapid plasma reagin.tw.
5. rpr.tw.
6. rst.tw.
7. (rapid syphilis adj4 test*).tw.
8. (rapid test* adj4 syphilis).tw.
9. (treponemal adj3 test*).tw.
10. (non-treponemal adj3 test*).tw.
11. (immunochromographic adj3 (test* or strip*)).tw.
12. (immunochromatographic adj3 (test* or strip*)).tw.
13. or/4-12
14. 3 and 13
15. (antenatal or maternal or pregnan* or prenatal).tw.
16. (screen* or diagnos*).tw.
17. 15 and 16
18. 3 and 17
19. 14 or 18
20. remove duplicates from 19
21. (review or meta analysis).mp.pt. or search*.mp.
22. 20 and 21

Para actualizar las revisiones sistemáticas localizadas (Hawkes et al., 2013;¹⁷ Shahrook et al., 2014;¹⁸ Rogozińska et al., 2016)¹⁹ se buscaron estudios primarios adicionales (esto es, publicados después de la fecha de publicación más reciente utilizada en la búsqueda anterior) indagando en las bases de datos del registro central Cochrane de ensayos clínicos comparativos (CENTRAL), MEDLINE y Embase (hasta octubre de 2016).

¹⁷ Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. "Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis". *PLoS One*. 2013;8:e56713.

¹⁸ Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. "Strategies of testing for syphilis during pregnancy". *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD010385.

¹⁹ Rogozińska E, Kara-Newton L, Zamora JR, Khan KS. "On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies". *BJOG*. 2016;124(5):734-41. doi:10.1111/1471-0528.14455.

El método consistía en buscar epígrafes temáticos y términos del texto relacionados con la sífilis y con intervenciones y pruebas específicas, a lo que se añadió la comprobación de listas de referencia y la realización de consultas con el GED para localizar eventuales artículos que se hubieran pasado por alto.

ESTUDIOS SOBRE EL TAMIZAJE EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS

Procediendo de modo independiente, dos investigadores examinaron los títulos y resúmenes de las revisiones sistemáticas identificadas en las bases de datos con el fin de seleccionar aquellos estudios que cumplieran los requisitos para ser incluidos en el análisis. En caso de desacuerdo, se discutía la inclusión o exclusión de determinado estudio con un tercer miembro del equipo de investigación.

A continuación se extrajeron los datos de las revisiones sistemáticas y los estudios. Cuando no era posible agrupar los datos de diferentes estudios, se aplicaron métodos de síntesis narrativa (véase: <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/files/Mckenzie.pdf>). Los resultados fueron presentados en forma de cuadro o expuestos de modo narrativo en función de la dirección del efecto o de la significación estadística indicada en el estudio primario.

Ante la escasez de datos de comparación directa entre la presencia de tamizaje y su ausencia, de comparación entre diferentes estrategias de prueba y de comparación entre los efectos de cada opción en cuanto a resultados importantes en el paciente, se recurrió a estudios de modelización de la relación costo- efectividad para reunir el acervo de datos científicos necesarios. Para la comparación entre la presencia de tamizaje y su ausencia se utilizaron datos de un análisis de la relación costo- efectividad publicado anteriormente.²⁰ Después se presentaron, cuantificados en cuadros, los resultados de la evolución en los bebés, basados en los modelos. Por lo que respecta a la comparación entre diferentes estrategias de prueba, se obtuvo información probatoria modelizando los datos de exactitud de las pruebas de diagnóstico y los efectos estimados sobre los resultados importantes en el paciente. Se empleó asimismo una publicación en que se analizaba la relación costo- efectividad a partir de: datos obtenidos sobre el terreno sobre las tasas de tamizaje y tratamiento de la sífilis en países con baja prevalencia de la enfermedad y en países con prevalencia elevada; datos sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas de la sífilis (PRS) únicas, obtenidos sobre el terreno o tomados de investigaciones publicadas; y datos sobre los efectos de los tratamientos.²¹ Los datos utilizados en ese análisis fueron confirmados empleando otra revisión sistemática no publicada de datos sobre la exactitud de PRS únicas.²² En un cuadro se presentaron los resultados del análisis de la relación costo-efectividad, previamente extraídos del modelo, por estrategia de prueba y por resultado en cuanto a tasa de tamizaje tasa de tratamiento y número de casos inadvertidos, de casos de sobretratamiento y de casos

tratados (véase el anexo D en línea).

VALORES Y PREFERENCIAS DEL PACIENTE, ACEPTABILIDAD, EQUITAD Y VIABILIDAD

Para buscar, examinar y seleccionar revisiones sistemáticas y estudios referentes a valores y preferencias del paciente, aceptabilidad, equidad y viabilidad, se siguieron dos métodos. En primer lugar, al mismo tiempo que repasaban los estudios sobre la eficacia y los costos de la detección de la sífilis, dos investigadores seleccionaron también aquellos que podían resultar útiles de cara a las antedichas cuestiones. En segundo lugar, cuando no se encontraba ninguna revisión sistemática sobre determinado tema, se procedía a realizar una búsqueda al respecto en las bases de datos MEDLINE y Embase definiendo como período de búsqueda el intervalo entre enero de 2012 y octubre de 2016. Para ello, las palabras del texto y palabras clave relacionadas con la sífilis eran combinadas con términos como "preferencia", "adherencia", "satisfacción", "actitudes", "valor" o "utilidad sanitaria", "equidad" y "viabilidad". Ello arrojó como resultado 42 referencias únicas. Se incluyeron todos aquellos estudios diseñados para tener en cuenta las cuestiones de equidad o viabilidad. Además, cuando había ensayos clínicos comparativos aleatorizados o estudios no aleatorizados en los que se hubiera cuantificado la adherencia al tratamiento, se extraían y sintetizaban los datos, presentados después en los perfiles de evidencia.

Se incluyeron los diseños de estudios especificados a continuación.

- Estudios de los valores del paciente relativos a la utilidad y el estado de salud.* En este tipo de estudios se examina la valoración que hace el paciente de estados de salud alternativos, así como su vivencia subjetiva del tratamiento. Entre las técnicas de medición utilizadas pueden estar las siguientes: apuesta estándar (*standard gamble*); compromiso o compensación temporal (*time trade-off*); escala visual análoga; o cartografía de los resultados basada en encuestas genéricas (cuestionario de salud EuroQol en cinco dimensiones [EQ-5D] o versión corta del cuestionario de salud en 36 puntos [SF-36]) o en mediciones específicas de los factores de calidad de vida relacionados con la salud (como el cuestionario respiratorio Saint George).
- Estudios de las decisiones directas de los pacientes al emplear herramientas de ayuda a la decisión.* En estos estudios se examinan las decisiones que toman los pacientes cuando se les plantean disyuntivas de tratamiento acompañadas de algún tipo de ayuda a la decisión (esto es, técnicas de compromiso probabilístico).
- Estudios de cuantificación "no utilitaria" de los estados de salud.* En estos estudios se examinan cuantitativamente las opiniones, actitudes, niveles de satisfacción o preferencias de los pacientes mediante

²⁰ Kahn JG, Jiwani A, Gomez GB, Hawkes SJ, Chesson HW, Broutet N et al. "The cost and cost-effectiveness of scaling up screening and treatment of syphilis in pregnancy: a model". *PLoS One* 2014;9:e87510.

²¹ Terris-Prestholt F, Vickerman P, Torres-Rueda S, Santesso N, Sweeney S, Mallma P et al. "The cost-effectiveness of 10 antenatal syphilis screening and treatment approaches in Peru, Tanzania, and Zambia". *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(Suppl 1):S73-80.

²² Rogozińska E, Kara-Newton L, Zamora JR, Khan KS. "On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies". *BJOG.* 2016;124(5):734-41. doi:10.1111/1471-0528.14455

cuestionarios o escalas. No son estudios de la utilidad ni estudios de la respuesta de los pacientes al emplear herramientas de ayuda a la decisión. Al paciente se le pregunta cuán deseable o indeseable es para él un determinado resultado sanitario. Esta categoría incluye algunos estudios en los que se utilizan cuestionarios o escalas.

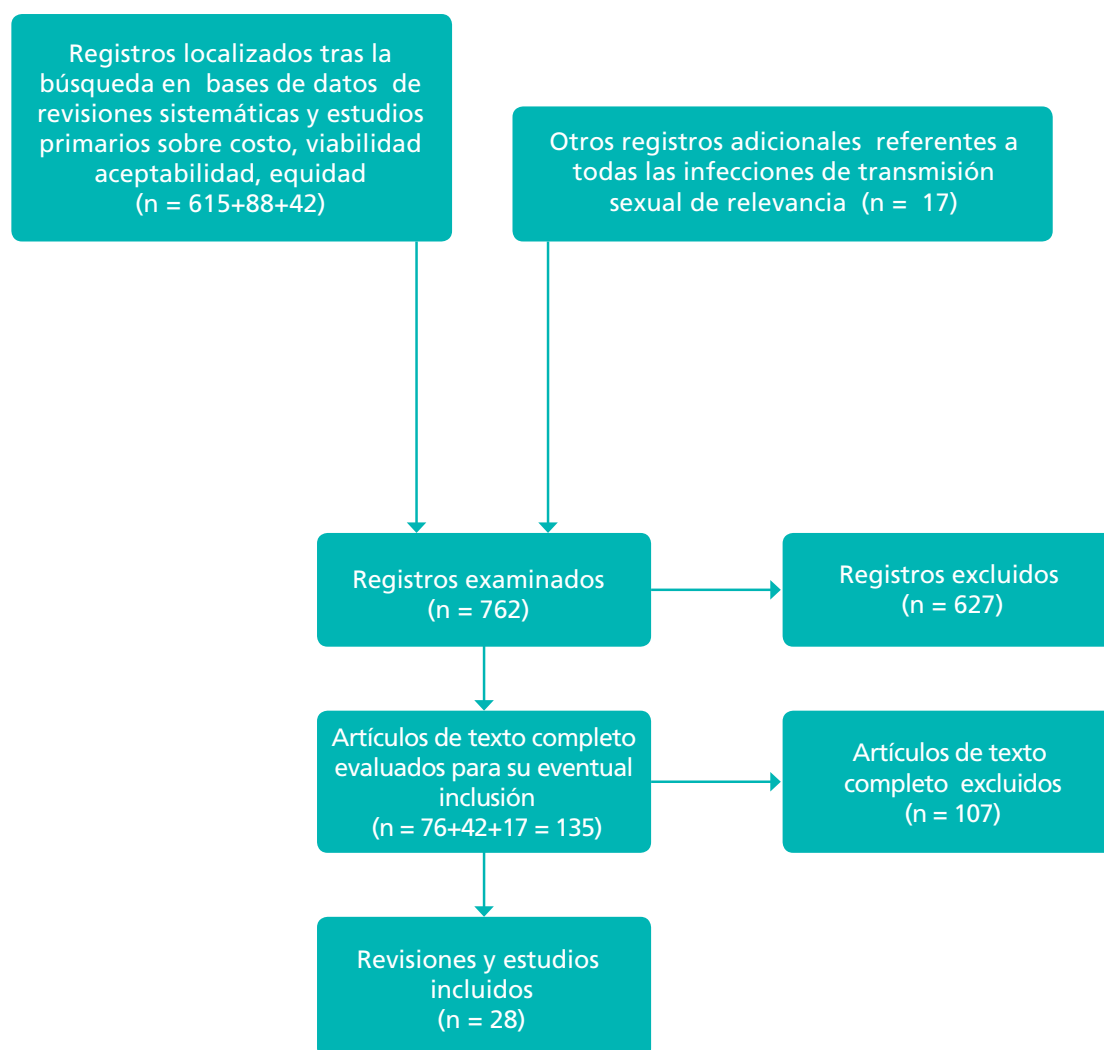
- d. *Estudios cualitativos*, que indagan en las opiniones, actitudes, niveles de satisfacción o preferencias de los pacientes en relación con distintas opciones de tratamiento aplicando métodos de investigación cualitativa como grupos focales, entrevistas, etc.

Como resultado de esta búsqueda se incluyeron en el análisis 19 estudios que ofrecían información sobre cuestiones de aceptabilidad, viabilidad o equidad en relación con el tamizaje, la ausencia de tamizaje o diferentes pruebas y estrategias de detección de la sífilis.

RECURSOS

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Diagrama PRISMA



²³ *International drug price indicator guide*, edición 2014 (actualizada anualmente), Medford (MA): Management Sciences for Health, 2015 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21982en/s21982en.pdf>, consultado el 10 de julio de 2017).

APLICACIÓN DEL MÉTODO GRADE²⁴ PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES

MARCOS DE DECISIÓN BASADOS EN EVIDENCIA CIENTIFICA

Utilizando el programa informático GRADEpro (www.gradeopro.org) se construyeron marcos de decisión científicamente fundamentada en los que se presentan los efectos deseables e indeseables de las intervenciones, el valor otorgado a los resultados, los costos y el uso de los recursos, la aceptabilidad de las intervenciones para todas las partes, sus repercusiones en la equidad sanitaria y su viabilidad práctica (esto es, los criterios GRADE para adoptar decisiones). Para formular estas recomendaciones se confeccionaron los marcos de decisión en clave de poblaciones. Todos los criterios GRADE fueron considerados desde este prisma. En el anexo D en línea se presentan los marcos de decisión correspondientes a cada recomendación.

FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Las pruebas científicas fueron presentadas y debatidas en el curso de una segunda reunión del GED que tuvo lugar en octubre de 2015 bajo la dirección de dos copresidentes, uno con profundos conocimientos de GRADE y otro especializado en los aspectos clínicos de las ITS. Tras el debate, se consideró necesario obtener información complementaria. A partir de ahí los miembros del grupo de trabajo del GED sobre la sífilis mantuvieron una serie de teleconferencias y comunicaciones virtuales. Para formular las recomendaciones, el grupo de trabajo examinó y debatió los efectos deseables e indeseables de las intervenciones, el valor otorgado a los resultados, los costos conexos y el uso de los recursos, la aceptabilidad de las intervenciones para todas las partes (incluidos los afectados por una ITS), sus repercusiones en la equidad sanitaria y su viabilidad práctica.

El grupo de trabajo del GED sobre la sífilis hizo una valoración con respecto a cada uno de estos criterios y emitió un dictamen global sobre el tenor y la fuerza de cada recomendación. En caso de desacuerdo al respecto, el procedimiento previsto era que el GED sometiera la cuestión a votación y registrara los resultados. Sin embargo, no hizo falta proceder a votación alguna porque las deliberaciones del GED condujeron a un consenso sobre la totalidad de los dictámenes y recomendaciones. Tras los debates del grupo de trabajo, las recomendaciones fueron ultimadas por teleconferencia y todos los miembros del GED dieron su aprobación definitiva por vía electrónica. A partir de ahí se redactó la versión íntegra de esta guía, que se sometió a un proceso de revisión colegiada por homólogos. El Grupo Externo de Revisión aprobó los métodos y suscribió las recomendaciones formuladas por el GED (véase, en el anexo A, la lista de integrantes).

²⁴ Para más información (en inglés), véase: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

ANEXO C.

LISTA DE REFERENCIAS DE LA BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA EXAMINADA

REFERENCIAS RELATIVAS A LA COMPARACIÓN CRIBADO - AUSENCIA DE TAMIZAJE

Revisión sistemática de estudios aleatorizados

1. Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD010385.

Revisión sistemática de estudios no aleatorizados

1. Swartzendruber A, Steiner RJ, Adler MR, Kamb ML, Newman LM. Introduction of rapid syphilis testing in antenatal care: A systematic review of the impact on HIV and syphilis testing uptake and coverage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(Suppl 1):S15–21.

Información adicional procedente de estudios no aleatorizados

1. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e56713.

Costos

1. International drug price indicator guide, 2014 edition (updated annually). Medford (MA): Management Sciences for Health; 2015 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21982en/s21982en.pdf>, documento consultado el 10 de julio de 2017).
2. Kahn JG, Jiwani A, Gomez GB, Hawkes SJ, Chesson HW, Broutet N et al. The cost and cost-effectiveness of scaling up screening and treatment of syphilis in pregnancy: a model. *PLoS One.* 2014;9:e87510.
3. Kuznik A, Lamorde M, Nyabigambo A, Manabe YC. Antenatal syphilis screening using point-of-care testing in sub-Saharan African countries: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2013;10:e1001545.
4. Kuznik A, Muhumuza C, Komakech H, Marques EMR, Lamorde M. Antenatal syphilis screening using point-of-care testing in low- and middle-income countries in Asia and Latin America: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127379.

Aceptabilidad, equidad, viabilidad

1. Ansbro E M, Gill MM, Reynolds J, Shelley KD, Strasser S, Sripipatana T et al. Introduction of syphilis point-of-care tests, from pilot study to national programme implementation in Zambia: a qualitative study of healthcare workers' perspectives on testing, training and quality assurance. *PLoS One.* 2015;10:e0127728.

2. Badman SG, Valley LM, Toliman P, Kariwiga G, Lote B, Pomat W et al. A novel point-of-care testing strategy for sexually transmitted infections among pregnant women in high-burden settings: results of a feasibility study in Papua New Guinea. *BMC Infect Dis.* 2016;16:250.
3. Bocoum FY, Kouanda S, Zarowsky C. Barriers to antenatal syphilis screening in Burkina Faso. *The Pan African Med J.* 2014;17(Suppl 1):12.
4. Bristow CC, Lee SJ, Severe L, Pape JW, Javanbakht M, Comulada WS, Klausner JD. Attributes of diagnostic tests to increase uptake of dual testing for syphilis and HIV in Port-au-Prince, Haiti. *Int J STD AIDS.* 2016;28(3):259–64.
5. de Jongh TE, Gurol-Urganci I, Allen E, Jiayue Zhu N, Atun R. Barriers and enablers to integrating maternal and child health services to antenatal care in low and middle income countries. *BJOG.* 2016;123:549–57.
6. De Schacht C, Lucas C, Siteo N, Machezano R, Chongo P, Temmerman M et al. Implementation of point-of-care diagnostics leads to variable uptake of syphilis, anemia and CD4+ T-Cell count testing in rural maternal and child health clinics. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135744.
7. Delvaux T, Samreth S, Barr-DiChiara M, Seguy N, Guerra K, Ngauv B et al. Linked response for prevention, care, and treatment of HIV/AIDS, STIs, and reproductive health issues: results after 18 months of implementation in five operational districts in Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57:e47–55.
8. Fleming E, Oremo J, O'Connor K, Odhiambo A, Ye T, Oswago S et al. The impact of integration of rapid syphilis testing during routine antenatal services in rural Kenya. *J Sex Transm Dis.* 2013;2013:674584.
9. Garcia PJ, Carcamo CP, Chiappe M, Valderrama M, La Rosa S, Holmes KK et al. Rapid syphilis tests as catalysts for health systems strengthening: a case study from Peru. *PLoS One.* 2013;8:e66905.
10. Kleutsch L, Harvey SA, Rennie W. Rapid syphilis tests in Tanzania: a long road to adoption. Case Study. Bethesda (MD): Center for Human Services; 2009.
11. Mabey DC, Sollis KA, Kelly HA, Benzaken AS, Bitarakwate E, Changalucha J et al. Point-of-care tests to strengthen health systems and save newborn lives: the case of syphilis. *PLoS Med.* 2012;9:e1001233.
12. Manabe YC, Namale G, Nalintya E, Sempa J, Ratanshi RP, Pakker N, Katabira E. Integration of antenatal syphilis screening in an urban HIV clinic: a feasibility study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:15.
13. Nnko S, Changalucha J, Moshia J, Bunga C, Wamoyi J, Peeling R, Mabey D. Perceptions, attitude and uptake of rapid syphilis testing services in antenatal clinics in North-Western Tanzania. *Health Policy Plan.* 2016;31(5):667–73.

14. Pai NP, Kurji J, Singam A, Barick R, Jafari Y, Klein MB et al. Simultaneous triple point-of-care testing for HIV, syphilis and hepatitis B virus to prevent mother-to-child transmission in India. *Int J STD AIDS*. 2012;23:319–24.
15. Strasser S, Bitarakwate E, Gill M, Hoffman HJ, Musana O, Phiri A et al. Introduction of rapid syphilis testing within prevention of mother-to-child transmission of HIV programs in Uganda and Zambia: a field acceptability and feasibility study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(3):e40–6.
16. Swartzendruber A, Steiner RJ, Adler MR, Kamb ML, Newman LM. Introduction of rapid syphilis testing in antenatal care: A systematic review of the impact on HIV and syphilis testing uptake and coverage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(Suppl 1):S15–21.
3. Benzaken AS, Sabidó M, Galban E, Pedroza V, Araújo AJ, Peeling RW, Mabey D. Field performance of a rapid point-of-care diagnostic test for antenatal syphilis screening in the Amazon region, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2011;22(1):15–8.
4. Benzaken AS, Pinto NV, Carvalho CH, Peeling R. Symposium 2: rapid tests as tools to transform policy, strengthen health systems and save lives (sponsored by WHO/TDR and the London School of Hygiene and Tropical Medicine). S2.2 Increasing access to HIV and syphilis screening in remote areas using rapid tests. *Sex Transm Infect*. 2011;87(Suppl 1):A2. doi:10.1136/sextrans-2011-050102.6.
5. Bronzan R, Mwesigwa-Kayongo D, Narkunas D, Schmid GP, Neilsen GA, Ballard RC et al. On-site rapid antenatal syphilis screening with an immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. *Sex Transm Dis*. 2007;34(Suppl 7):S55–60.
6. Delport S. On-site screening for maternal syphilis in an antenatal clinic. *South African Med J*. 1993;83(10):723–4.
7. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bull World Health Organ*. 2006;84(2):97–104.
8. Patel A, Moodley D, Moodley J. An evaluation of on-site testing for syphilis. *Tropical Doctor*. 2001;31(2):79–82.
9. Tinajeros F, Grossman D, Richmond K, Steele M, Garcia SG, Zegarra L, Revollo R. Diagnostic accuracy of a point-of-care syphilis test when used among pregnant women in Bolivia. *Sex Transm Infect*. 2006;82(Suppl 5):v17–v21.
10. Van Dyck E, Van de Velden L, Ndoye I, Piot P, Meheus A. Evaluation of the rapid plasma reagin “teardrop” card test for screening of syphilis in field conditions. *Sex Transm Dis*. 1993;20(4):194–7.
11. Villazón-Vargas N, Conde-Glez C, Juárez-Figueroa L, Uribe-Sales F. Evaluation of a rapid diagnostic test to assess the prevalence of maternal syphilis in Bolivia. *Revista Médica de Chile*. 2009;137(4):515–21.

REFERENCIAS RELATIVAS A LAS DISTINTAS ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN

Revisión sistemática y ensayos clínicos comparativos aleatorizados

1. Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD010385.
2. Munkhuu B, Liabsuetrakul T, Chongsuvivatwong V, McNeil E, Janchiv R. One-stop service for antenatal syphilis screening and prevention of congenital syphilis in Ulaanbaatar, Mongolia: a cluster randomized trial. *Sex Transm Dis*. 2009;36(11):714–20.
3. Myer L, Wilkinson D, Lombard C, Zuma K, Rotchford K, Karim SS. Impact of on-site testing for maternal syphilis on treatment delays, treatment rates, and perinatal mortality in rural South Africa: a randomised controlled trial. *Sex Transm Infect*. 2003;79(3):208–13.
4. Rotchford K, Lombard C, Zuma K, Wilkinson D. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. *Tropical Med Int Health*. 2000;5(11):800–4.

Revisión de la exactitud de las pruebas de diagnóstico y estudios incluidos

1. Rogozińska E, Kara-Newton L, Zamora JR, Khan KS. On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG*. 2016;124(5):734–41. doi:10.1111/1471-0528.14455.
2. Angue Y, Yauiieb A, Mola G, Duke T, Amoa AB. Syphilis serology testing: a comparative study of Abbot Determine, Rapid Plasma Reagin (RPR) card test and Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) methods. *P N G Med J*. 2005;48(3-4):168–73.

Cuadros de resultados basados en la aplicación de modelos

1. Terris-Prestholt F, Vickerman P, Torres-Rueda S, Santesso N, Sweeney S, Mallma P et al. The cost-effectiveness of 10 antenatal syphilis screening and treatment approaches in Peru, Tanzania, and Zambia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(Suppl 1):S73–80.

Información adicional procedente de estudios no aleatorizados

1. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e56713.
2. Nnko S, Changalucha J, Mosha J, Bunga C, Wamoyi J, Peeling R, Mabey D. Perceptions, attitude and uptake of rapid syphilis testing services in antenatal clinics in North-Western Tanzania. *Health Policy Plan*. 2016;31(5):667–73.
8. Vickerman P, Peeling RW, Terris-Prestholt F, Changalucha J, Mabey D, Watson-Jones D, Watts C. Modelling the cost-effectiveness of introducing rapid syphilis tests into an antenatal syphilis screening programme in Mwanza, Tanzania. *Sex Transm Infect*. 2006;82(Suppl 5):v38–v43.

Costos

1. International drug price indicator guide, 2014 edition (updated annually). Medford (MA): Management Sciences for Health; 2015 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21982en/s21982en.pdf>, documento consultado el 10 de julio de 2017).
2. Terris-Prestholt F, Vickerman P, Torres-Rueda S, Santesso N, Sweeney S, Mallma P et al. The cost-effectiveness of 10 antenatal syphilis screening and treatment approaches in Peru, Tanzania, and Zambia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(Suppl 1):S73–80.

Aceptabilidad, equidad, viabilidad

1. Ansbro ÉM, Gill MM, Reynolds J, Shelley KD, Strasser S, Sripipatana T et al. Introduction of syphilis point-of-care tests, from pilot study to national programme implementation in Zambia: a qualitative study of healthcare workers' perspectives on testing, training and quality assurance. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127728.
2. Hawkes S, Matin N, Broutet N, Low N. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2011;11:684–91.
3. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e56713.
4. Kleutsch L, Harvey SA, Rennie W. Rapid syphilis tests in Tanzania: a long road to adoption. Case Study. Bethesda (MD): Center for Human Services; 2009.
5. Mabey DC, Sollis KA, Kelly HA, Benzaken AS, Bitarakwate E, Changalucha J et al. Point-of-care tests to strengthen health systems and save newborn lives: the case of syphilis. *PLoS Med*. 2012;9(6):e1001233.
6. Nnko S, Changalucha J, Mosha J, Bunga C, Wamoyi J, Peeling R, Mabey D. Perceptions, attitude and uptake of rapid syphilis testing services in antenatal clinics in North-Western Tanzania. *Health Policy Plan*. 2016; 31(5):667–73.
7. Strasser S, Bitarakwate E, Gill M, Hoffman HJ, Musana O, Phiri A et al. Introduction of rapid syphilis testing within prevention of mother-to-child transmission of HIV programs in Uganda and Zambia: a field acceptability and feasibility study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:e40–46.

Para solicitar más información:

Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, N.W.,
Washington, D.C.
20037, Estados Unidos de América

www.paho.org/vih

