

## MEMORIA TÉCNICA

### CRIBADO PRENATAL DE LÚES

#### Grupo de trabajo:

Ana M<sup>a</sup> Fernández Verdugo, FE de Microbiología responsable del SIM, Servicio de Vigilancia Epidemiológica, DGSP

Asunción del Valle Prieto, FEA del Servicio de Microbiología del HUC

David Pérez Solís, FEA del Servicio de Pediatría del HSA

Emilia Fernández Álvarez, Jefa de Servicio de Coordinación asistencial y cuidados, SESPA

Gema Sierra Dorado, FEA del Servicio de Microbiología del HSA

Gonzalo Solís Sánchez, FEA del Servicio de Neonatología del HUCA

Ismael Huerta González, Jefe de Servicio de Vigilancia Epidemiológica del la DGSP

José Adánez García, FEA del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUCA

M<sup>a</sup> Carmen García González, FM responsable de la Estrategia de Salud Reproductiva, Servicio de Evaluación de la Salud y Programas, DGSP

Mercedes Rodríguez Pérez, FEA del Servicio de Microbiología, AGC Laboratorio de Medicina del HUCA

Rafael García Mozo, FEA de l Servicio de Pediatría del HUC

Raquel Montes Sánchez, FEA del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUC

Elaboración del estudio "Análisis de los resultados del cribado serológico en las gestantes del HUCA, años 2010 y 2011": Sección de Inmunología Sanitaria, SVE, DGSP, Septiembre de 2012. Informe interno

Información sobre las técnicas utilizadas para los test de cribado en los laboratorios de Microbiología: Asunción del Valle Prieto, Gema Sierra Dorado y Mercedes Rodríguez Pérez

#### Revisores:

Beatriz López Ponga, Subdirectora de Organización de Servicios sanitarios del SESPA

Miguel Prieto García, Jefe de Sección de Programas, DGSP

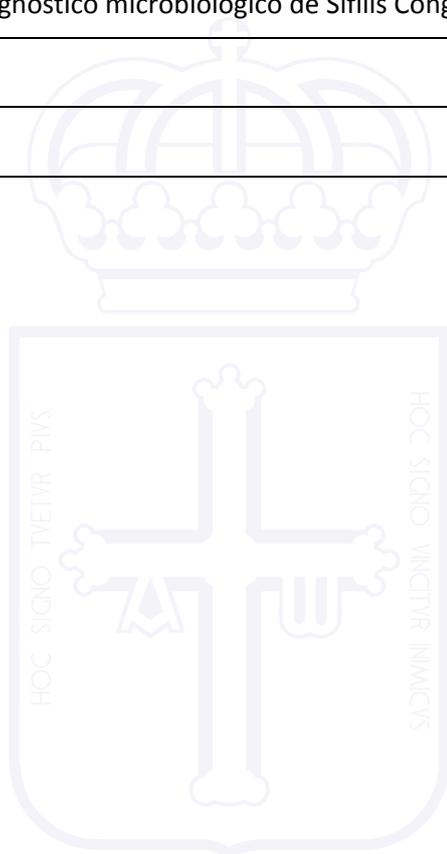
Pedro Abad Requejo, Jefe de Servicio de Medicina Interna del HOA. Comité Director de Historia Clínica Electrónica de la DGPS

Rafael Cofiño Fernández, Jefe del Servicio de Evaluación de la Salud y Programas, DGSP

Elaboración de la memoria técnica: M<sup>a</sup> Carmen García González

Fecha: Primera versión, octubre 2016; versión actual, [Agosto de 2017](#)

INDICE	Pág.
Resumen de conclusiones	3
Recomendaciones	6
Cuestionario adaptado del <i>Documento marco sobre cribado poblacional, MSSSI</i>	7
Anexo I: Algoritmos diagnósticos de Sífilis en la mujer gestante	18
Anexo II: Protocolo de diagnóstico microbiológico de Sífilis Congénita.	19
Abreviaturas utilizadas	20
Bibliografía	20



Informe efectuado siguiendo el *Cuestionario adaptado del documento marco sobre cribado poblacional del MSSSI* que se detalla mas adelante en este documento.

### RESUMEN DE CONCLUSIONES

1. La sífilis es una infección sistémica producida por la espiroqueta *Treponema Pallidum* que tiene dos vías de transmisión: sexual y transplacentaria (transmisión vertical, TV).

Es posible prevenir la TV mediante el cribado prenatal y el tratamiento precoz de las embarazas durante la gestación. En el año 2007 la OMS puso en marcha un plan de acción global para la eliminación de la sífilis congénita que incluye el cribado prenatal, estrategia altamente coste-efectiva.

2. La sífilis congénita es una enfermedad grave; es causa de aborto, muerte neonatal o post neonatal, debida a parto prematuro o a enfermedad sistémica.

La incidencia de sífilis en mujeres en edad fértil (15 a 44 años) en Asturias, entre 2006 y 2014, fue de 12,34 por 100.000; no se observan apenas casos de sífilis congénita (3 casos en 19 años), lo que puede ser debido a la implantación del cribado prenatal.

3. Se conoce bien la historia natural de la enfermedad y sus diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica.
4. La infección tiene criterios diagnósticos bien definidos; son independientes de la prueba de cribado y permiten una clasificación dicotómica de infección/ausencia de infección.

Como prueba de cribado se puede usar:

- a. Un test treponémico (EIA/CLIA o TPHA). Se confirmarán los resultados positivos con un test treponémico distinto y un RPR cuantitativo (test no treponémico)
  - b. Un test treponémico (TPHA) junto con otro no treponémico (RPR). Se confirmarán los resultados positivos con otro test treponémico distinto, especialmente si el RPR es negativo.
5. Las medidas de prevención primaria y secundaria habituales para las enfermedades de transmisión sexual están incluidas en la oferta de servicios del SESPA: educación para la salud, recomendación del uso de preservativo, oferta de diagnóstico y tratamiento en centros sanitarios y consultas específicas de ITS.

En las visitas de control de embarazo ya se está efectuando el cribado serológico de sífilis, al menos en la primera analítica, si bien no se dispone de protocolo de cribado ni la medida ha sido evaluada en cuanto a cobertura y resultados.

6. La prueba inicial de cribado es simple y segura. Se hace con la analítica de rutina del control de embarazo.
7. Los test treponémicos usados como test de cribado, son válidos, fiables y eficientes. La sensibilidad descrita en la bibliografía para los Test treponémicos en todos los estadios (excepto sífilis primaria temprana) es del 98% y la especificidad de 98-99%. En los EIA utilizados en los hospitales participantes en este grupo, la sensibilidad descrita está entre 99 y 100%, y la especificidad es igual o superior al 99%.

8. El momento mas adecuado durante el embarazo para realizar el test de cribado es en el primer contacto de la mujer con el Sistema sanitario, bien para la consulta preconcepcional y/o en la primera visita de embarazo. Para evitar la posibilidad de un falso negativo debido al período ventana, se recomienda repetir el test en el tercer trimestre.

En caso de sospechar la existencia de prácticas de riesgo, se puede hacer en los tres trimestres de embarazo; y si la gestante llega al parto sin haber realizado al menos una serología (es el caso de gestantes con embarazo no controlado), se solicitará ésta antes o inmediatamente después del parto, y no se dará el alta al neonato sin conocer los resultados, salvo oposición expresa de la madre a realizarla, ya que todas las pruebas son voluntarias.

9. No disponemos de información sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana.
10. El tratamiento de la infección luética durante el embarazo permite prevenir la transmisión vertical y/o reducir las manifestaciones clínicas de sífilis en el RN. Su eficacia está evaluada por el grupo de expertos del MSSSI y la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía (AETSA). Además de formar parte del plan de acción global para la eliminación de la sífilis congénita de la OMS desde 2007.

11. Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente.

Dada la posibilidad de que la prueba presente resultados falsos positivos, se recomienda que cada centro disponga de un protocolo actualizado de diagnóstico de confirmación, con las pruebas disponibles en su ámbito, así como de protocolo de tratamiento, teniendo en cuenta además que no es una enfermedad frecuente en la población general. En los Anexos se presentan modelos de algoritmos diagnósticos y un protocolo de tratamiento de la Sífilis Congénita.

12. No se ha estudiado para este informe cual es la práctica sanitaria habitual en el SESPA.
13. Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en embarazadas en cuanto a reducción de la transmisión vertical (TV), así como de la mortalidad o la morbilidad en el RN, evaluada por el grupo de expertos del MSSSI y la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía (AETSA). Además, el plan de acción global de la OMS para la eliminación de la sífilis congénita incluye el cribado prenatal.

14. Los efectos indeseables del cribado, en términos de falsos positivos al mismo, no superan en ningún caso los beneficios de éste.

15. La población diana son las mujeres en edad fértil que acuden al sistema sanitario para realizar una consulta preconcepcional, las gestantes que acuden a control de embarazo, y las que acuden a la maternidad para el parto, éstas últimas en el caso de que no se pueda documentar la realización de al menos una serología durante el embarazo.

Es especialmente importante la comprobación del estatus serológico, y tratamiento adecuado en su caso, cuando la mujer acude a la maternidad para el parto, ya que el grupo de mayor riesgo está entre los colectivos de población excluida.

16. Se ha realizado una estimación de costes del cribado en nuestra Comunidad, para test en el primer y tercer trimestre y para 6.000 embarazos anuales, basado en el precio de los reactivos de los tres hospitales que participan en el grupo de trabajo; estaría entre 11.300 y 18.200 € anuales, según los precios del hospital de referencia para el cálculo, sin tener en cuenta los costes de personal.
17. Para que el programa sea aceptable desde el punto de vista social y ético, debe solicitarse consentimiento para realizar la prueba; éste se solicitará de forma verbal y quedará reflejado en la Hª Cª.

Lo más práctico podría ser informar a la gestante conjuntamente de todas las pruebas de detección de enfermedades infecciosas, explicando las particularidades de cada una, y la posibilidad de falsos positivos que se confirmarán con otra prueba, y pedir su consentimiento para realizar éstas.

18. Actualmente no se hace evaluación sistemática del cribado y su necesidad es evidente desde el momento que se trata de un cribado en población sana que es ofrecido desde el sistema sanitario.

Es factible realizar una evaluación anual de cobertura y resultados por parte de los laboratorios de Área, utilizando los sistemas de información existentes; para ello deberá figurar en la solicitud online de las serologías, el estatus de embarazada y el trimestre de embarazo.

19. El cribado prenatal de sífilis es factible en el SESPA.
20. Las pruebas están disponibles en todas las Áreas sanitarias.

### RECOMENDACIONES

1. Incluir el test de cribado de Sífilis en la analítica de rutina del primer y tercer trimestre de embarazo, además de en la consulta preconcepcional, si se realiza.
2. Comprobar el estatus serológico de todas las gestantes que acuden a la maternidad para el parto, y en caso de que no se haya realizado el cribado solicitar el test en ese momento, previo consentimiento informado, esperando los resultados de éste para dar el alta al bebé.
3. Recoger información acerca de prácticas de riesgo de ITS, en la primera visita de control de embarazo. En caso de existir, se realizará el test de cribado en los tres trimestres.
4. Como prueba de cribado se puede usar:
  - a. Un test treponémico (EIA/CLIA o TPHA). Se confirmarán los resultados positivos con un test treponémico distinto y un RPR cuantitativo (test no treponémico)
  - b. Un test treponémico (TPHA) junto con otro no treponémico (RPR). Se confirmarán los resultados positivos con otro test treponémico distinto, especialmente si el RPR es negativo.
5. Dadas las características singulares de las enfermedades de transmisión sexual, el consejo para la solicitud de la prueba ha de ser especialmente cuidadoso. Ha de realizarse un consejo pre-prueba y post-prueba que incluya empatía, respeto, escucha activa, confidencialidad y una adaptación cultural y educativa de los mensajes y explicaciones, a las características propias de cada mujer.
6. Es necesario establecer los mecanismos necesarios para evaluar anualmente la cobertura y los resultados del cribado en embarazadas.
7. Es necesario establecer protocolos normalizados en cada centro sanitario, para el diagnóstico y tratamiento de la Sífilis en la embarazada y el RN.

### CUESTIONARIO ADAPTADO DEL DOCUMENTO MARCO SOBRE CRIBADO POBLACIONAL DEL MSSSI

[https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado\\_poblacional.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf)

#### 1. Marco de actuación

La sífilis es una infección sistémica producida por una espiroqueta *Treponema Pallidum* que tiene dos vías de transmisión: sexual y transplacentaria. En los últimos años se ha asistido a un incremento importante de los casos de sífilis.

La sífilis congénita es una enfermedad del recién nacido producida por la transmisión vertical del *Treponema Pallidum*. Es causa de aborto, muerte neonatal o muerte del lactante debida a parto prematuro o a enfermedad sistémica. Su cuadro clínico es variable, pudiendo ser asintomática, especialmente en las primeras semanas de la vida. Se distinguen dos estadios:

- Sífilis congénita precoz: Se caracteriza por la presencia de síntomas y signos de enfermedad durante los dos primeros años de vida. Se manifiesta como rinitis (coriza sífilítica), lesiones mucocutáneas equiparables al periodo secundario del adulto, anomalías óseas (pseudoparálisis de Parrot), hepatoesplenomegalia acompañada de ictericia, anemia y edema generalizado.
- Sífilis congénita tardía: Se caracteriza por la presencia de síntomas y signos de enfermedad que se desarrollan a partir de los dos años de vida. La sintomatología es muy diversa: queratitis intersticial, sordera (afectación del VIII par craneal), dientes de Hutchinson, nariz en silla de montar, protuberancia frontal, tibias en sable, sinovitis de la rodilla (articulaciones de Clutton), así como afectación visceral correspondiente a las formas terciarias del adulto.

La importancia de esta enfermedad radica en sus graves consecuencias y en la posibilidad de prevenirla mediante el cribado prenatal y el tratamiento de las embarazadas. En el año 2007, la Organización Mundial de la Salud puso en marcha un plan de acción global para la eliminación de la sífilis congénita basado en la reducción de la prevalencia de la sífilis en las mujeres embarazadas, en la prevención de la transmisión materno-infantil y en la mejora de los sistemas de vigilancia.

La probabilidad de transmisión madre-hijo está directamente relacionada con el estadio de la sífilis materna durante el embarazo o el estadio del embarazo al adquirir la infección. El riesgo de infección para el feto es mucho más elevado en la sífilis materna precoz que en la tardía.

La prevención de la sífilis congénita se basa en la detección precoz de la sífilis materna, mediante búsqueda activa sistemática en las mujeres embarazadas. Ningún recién nacido ni su madre deberían abandonar el hospital a menos que el estado serológico de la madre haya sido documentado <sup>1</sup>.

En nuestro entorno los factores epidemiológicos asociados a un riesgo elevado de exposición en las embarazadas son: consumo de tóxicos, múltiples parejas sexuales, infección VIH, antecedente de otras ETS, gestantes adolescentes, gestantes procedentes de áreas con prevalencia elevada de la infección (Sudamérica, Europa del Este, África subsahariana).

2. ¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud de transmisión vertical (TV) desde la embarazada a la criatura? ¿Cuáles son la carga de enfermedad, la incidencia, prevalencia, mortalidad y la discapacidad asociada?

1. Situación de Asturias:

Podemos estimar la situación epidemiológica de la sífilis en nuestra Comunidad a partir de varias fuentes: notificaciones de los hospitales del SESPA al SIM, notificaciones de sífilis Congénita a la Red de Vigilancia epidemiológica, y un estudio realizado en el área IV en los años 2010-2011:

- La notificación al SIM de aislamientos de Treponema Pallidum en los laboratorios del SESPA de nuestra Comunidad entre 2006 y 2014, permite estimar una incidencia global de 13,41 casos por 100.000 habitantes (7,12 por 100.000 en mujeres, frente a 20,10 por 100.000 en hombres); el 56% de los casos se detectaron en el Área Sanitaria IV. En el caso de las mujeres en edad fértil (15 a 44 años), la incidencia encontrada para Asturias es de 12,34 por 100.000 mujeres de este grupo de edad.
- En cuanto a sífilis congénita, en Asturias se han registrado 3 casos desde el año 1997 hasta el año 2015 (19 años), uno de ellos en el año 2000 y dos en el año 2002<sup>2</sup>.
- Se ha hecho un estudio en los años 2010-2011 en el Área IV, a partir de las analíticas realizadas en los controles de gestación, en el que se encuentra una prevalencia de sífilis activa de 1,6 por 1.000 embarazadas, y una prevalencia total (sífilis activa, curada o latente, en el estudio no se diferencian los dos últimos) de 4,6 por 1000 embarazadas.

2. Situación en España:

- Según datos de notificación numérica, en el año 2014 hubo una incidencia de 7,68 casos por 100.000 habitantes; la incidencia anual ha experimentado un ascenso entre 2008 y 2014. De los casos declarados se dispuso de información individualizada en el 64,5%, y de estos casos, el 85% fueron varones.
- Sífilis Congénita en España (*Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*):

Años 2009-2014<sup>3, 4</sup>:

Año	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nº casos de sífilis congénita en España	10	5	4	1	3	6
Incidencia por 100.000 nacidos vivos	2,03	1,03	0,85	0,22	0,70	1,41

3. ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad? ¿Se conoce la probabilidad de los diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica de la enfermedad?

SI<sup>1,2</sup>

4. ¿La infección tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Son los criterios independientes de la prueba de cribado? ¿Permiten una clasificación dicotómica de infección/ausencia de infección?

La infección tiene criterios diagnósticos bien definidos; son independientes de la prueba de cribado y permiten una clasificación dicotómica de infección activa / ausencia de infección activa.

Existen varios tipos de test, treponémicos y no treponémicos<sup>1,5,6,7,8</sup>, con parámetros de validez distintos. Los test serológicos de sífilis permiten establecer un diagnóstico de presunción, debiendo valorarse siempre los antecedentes clínicos y de tratamiento.

Los test no treponémicos pueden presentar un porcentaje nada desdeñable de falsos positivos durante la gestación así como en presencia de infecciones víricas, entre otras situaciones; asimismo pueden presentar falsos negativos en el período inicial de la enfermedad, infección VIH y fenómeno prozona.

Los test treponémicos presentan alta sensibilidad y especificidad, y pueden presentar un porcentaje importante de falsos positivos en poblaciones de prevalencia baja (en un estudio realizado en 2011 en UK se han descrito un 23% de FP en técnicas treponémicas<sup>5</sup>); actualmente se está generalizando el uso de técnicas automatizadas.

En las Guías Europeas se recomiendan mayoritariamente los test treponémicos como test de cribado prenatal mientras que en USA se siguen recomendando test no treponémicos; depende en cada caso de la disponibilidad de éstos, así como del acceso de la población a los servicios sanitarios.

Dado que el diagnóstico serológico en población general con riesgo bajo tiene cierta complejidad, y que la enfermedad es poco frecuente, las Guías clínicas y documentos de consenso recomiendan disponer de protocolos claros de actuación<sup>3,9</sup> para el manejo de las mujeres embarazadas con serología positiva, así como que en el control de la gestación intervenga un equipo multidisciplinar (especialistas en Obstetricia y ecografía obstétrica, Infecciosas y Pediatría)<sup>9,10,11</sup>.

**Test de cribado prenatal:** Detección de anticuerpos mediante un test treponémico (EIA/CLIA o TPHA). Opciones posibles con las técnicas disponibles en nuestro medio:

- a) EIA/CLIA
- b) Test treponémico (TPHA) junto con otro test no treponémico (RPR).

**Test para diagnóstico de confirmación prenatal:**

- Siempre debe realizarse un test treponémico diferente al de cribado, de igual sensibilidad que el usado en éste e idealmente, de mayor especificidad, junto con un RPR cuantitativo (test no treponémico); una excepción a esta norma<sup>5</sup> puede ser el hallazgo de TPHA (+) y RPR (+), en caso de utilizar la opción b) de cribado.
- La secuencia de confirmación diagnóstica se debe realizar en la misma muestra utilizada para el cribado. Una vez confirmado el probable caso por serología, se recomienda volver a confirmar (retesting) en una nueva muestra<sup>5,6</sup>

En el **Anexo I** se presentan dos algoritmos de diagnóstico prenatal de sífilis posibles, con los test disponibles en nuestro medio. En el **Anexo II** se presenta un Protocolo de diagnóstico de laboratorio de sífilis congénita.

Definición de caso confirmado de Sífilis en mujeres gestantes (adaptada de los protocolos RENAVE<sup>1</sup>)

Persona que cumple al menos uno de los criterios siguientes:

- Detección de los anticuerpos de *Treponema Pallidum* mediante cribado (TPHA, TPPA o CLIA/EIA), confirmación con un test treponémico distinto y un test no treponémico cuantitativo (RPR), con historia clínica compatible y tratamiento no realizado o no documentado.
- Detección de los anticuerpos de *Treponema Pallidum* mediante cribado (TPHA, TPPA o EIA), y detección adicional de anticuerpos IgM anti-*Treponema Pallidum* (mediante ELISA IgM, inmunoblot-IgM o 19S-IgM-FTA-abs) y confirmación por un segundo análisis de IgM.
- Confirmación de *Treponema Pallidum* en exudados o tejidos lesionales por microscopia de campo oscuro.
- Confirmación de *Treponema Pallidum* en exudados o tejidos lesionales mediante tinción directa con anticuerpos fluorescentes (IFD).
- Confirmación de *Treponema Pallidum* en exudados o tejidos lesionales mediante PCR.

Definición de caso confirmado de Sífilis Congénita<sup>1</sup>

Niño o niña menor de 2 años que cumple al menos uno de los criterios siguientes:

- Confirmación de *Treponema Pallidum* por microscopia de campo oscuro en cordón umbilical, placenta, exudado nasal o lesión cutánea.
- Confirmación de *Treponema Pallidum* mediante su tinción directa con anticuerpos fluorescentes (IFD) en cordón umbilical, placenta, exudado nasal o lesión cutánea.
- Detección de IgM específica de *Treponema Pallidum* (FTA-abs, EIA), JUNTO CON una prueba no treponémica (VDRL, RPR) positiva en el suero del niño.

5. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad en el embarazo y el recién nacido que están implantadas, y en qué grado? Las medidas de prevención primaria, que son coste-efectivas ¿están implantadas y evaluadas?

Medidas preventivas de transmisión vertical de sífilis que están implantadas:

Prevención primaria:

- Oferta de asesoramiento e investigación sobre prácticas de riesgo de ITS en consultas de planificación familiar, centros de ITS, consulta preconcepcional y visitas de control de embarazo.
- Recomendación de uso de preservativo si hay prácticas de riesgo de ITS.

Prevención secundaria:

- El Cribado serológico de rutina, al menos en la primera analítica de embarazo, está implantado en todas las Áreas, si bien no se dispone de protocolo y no se evalúa sistemáticamente en cuanto a cobertura y resultados.
- Tratamiento materno si se diagnostica enfermedad, si bien no se dispone de protocolos unificados.
- Diagnóstico, seguimiento, y tratamiento si procede del RN en caso de enfermedad materna, si bien no se dispone de protocolos unificados.

Evaluación de las medidas: No se hace de manera sistemática.

Como aproximación a la situación actual, disponemos de un informe efectuado por la Sección de inmunología sanitaria, sobre las serologías prenatales realizadas en el área sanitaria IV correspondiente a los años 2010-2011, con los resultados que se exponen a continuación:

<b>AREA IV. Cribado prenatal de Sífilis, 2010-2011</b>			
<b>Cobertura de Cribado</b>			
	Nº	%	
Gestantes	6.477	100,00%	
Participan	6.309	97,41%	
<b>Resultados</b>			
	Nº	%	
Participantes	6.309	100,00%	
Test Cribado (EIA) (-)	6.273	99,43%	
Test Cribado (EIA) (+)	36	<b>0,57%</b>	
<b>Dg. confirmación 1ª etapa (TPHA)</b>			
	Nº	%	Dg confirmado en 1ª etapa
Cribadas con Dg. en 1ª etapa	6.309		
Analizadas	36	100,00%	
TPHA (-) Falsos negativos	7	19,44%	0,11%
TPHA (+)	29	80,56%	<b>0,46%</b>
<b>Dg. confirmación 2ª etapa (RPR)</b>			
	Nº	%	Dg confirmado en 2ª etapa
Cribadas con dg. completo (2 etapas)	6.309		
Analizadas	29	100,00%	
RPR (-) (Lúes curada o latente)	19	65,52%	0,30%
RPR (+) (Lúes activa)	<b>10</b>	34,48%	<b>0,16%</b>

6. ¿Es la prueba inicial de cribado, simple y segura? ¿Existen estudios de calidad sobre su seguridad? ¿Están contempladas las medidas para minimizar los riesgos dentro del plan de calidad del programa?

SI. Se hace con la analítica de rutina del control de embarazo.

# GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

## CONSEJERÍA DE SANIDAD

Dirección General  
de Salud Pública

7. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente? ¿Cuáles son su sensibilidad y especificidad, y su comportamiento en la población diana? ¿Cuáles son sus valores predictivos previstos en la población diana, dada la prevalencia? ¿Se altera la validez del test de cribado durante el embarazo?

SI, si se utiliza la adecuada. Técnicas utilizadas por los hospitales HUSA, HUCA y HUC (Octubre 2016):

H U San Agustín	Test cribado	Confirmación (TPHA)	Confirmación (Test actividad RPR)
<b>NOMBRE</b>	Ensayo treponémico Architect (Abbot)	TP-PA (FUJIREBIO)	RPR Macro-VueCard test, BD
<b>TIPO TECNICA</b>	Inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA)	Hemaglutinación pasiva	Aglutinación
	Detección cualitativa de anticuerpos (IgG /IgM)	Detección de Ac antitreponémicos	Detección de reagina
<b>SENSIBILIDAD</b>	Sensibilidad >=99,9%;	100,00%	100,0%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	Especificidad 99,7%	100,00%	99,8%
<b>RESULTADOS</b>		Positivo: Visualización macroscópica de aglutinación (título)	Positivo: Visualización de aglutinación (título)
		Negativo: No visualización de aglutinación macroscópica	Negativo: No visualización de aglutinación
<b>PRECIO</b>	2.4 euros/prueba (sin incluir controles y calibradores)	0,5 €/prueba	0,5 €/prueba

HUCA	Test cribado	Confirmación (TPHA)	Confirmación (Test actividad RPR)
<b>NOMBRE</b>	Cobas, Roche		
<b>TIPO TECNICA</b>	CLIA (Inmunoensayo quimioluminiscencia)	Hemaglutinación Pasiva	Aglutinación
	Detección de Anticuerpos Anti-IgG/IgM	Detección de Ac.anti-Treponema Pallidum	Detección de reagina
<b>SENSIBILIDAD</b>	100,0%		
<b>ESPECIFICIDAD</b>	99,9%		
<b>RESULTADOS</b>	Negativo <1,0	Positivo : Visualización macroscópica de aglutinación (título)	Positivo : Visualización de aglutinación (título)
	Positivo ≥ 1,0	Negativo : No Visualización de aglutinación macroscópica	Negativo : No Visualización de aglutinación
<b>PRECIO</b>	1,876 €/prueba	1,2 €/prueba	0,5 €/prueba

H U Cabueñes	Test cribado	Confirmación (TPHA)	Confirmación (Test actividad RPR)
<b>NOMBRE</b>	Syphilis TP (Abbott). Architect	TPHA Tests (BIO-RAD)	RPR-nosticon II (Biomerieux)
<b>TIPO TECNICA</b>	CLIA (Inmunoensayo quimioluminiscencia)	Hemaglutinación Pasiva	Aglutinación
	Detección de Ac. Anti-IgG / IgM	Detección de Ac.anti-Treponema Pallidum	Detección de reagina
<b>SENSIBILIDAD</b>	99,0%	100,00%	100,0%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	99,0%	100,00%	99,8%
<b>RESULTADOS</b>	Positivo $\geq 1$	Positivo : Visualización macroscópica de aglutinación (título)	Positivo : Visualización de aglutinación (título)
	Negativo $< 1$	Negativo : No Visualización de aglutinación macroscópica	Negativo : No Visualización de aglutinación
<b>PRECIO</b>	3,02 €/prueba	0,52 €/prueba	0,68 €/prueba

8. ¿Se ha definido el momento o momentos mas adecuados durante el embarazo para realizar el test de cribado?

El momento mas adecuado durante el embarazo para realizar el test de cribado sería en el primer contacto de la mujer con el Sistema sanitario, bien en la consulta preconcepcional y/o en la primera visita de embarazo. El test debe repetirse mas tarde, si la mujer ha tenido prácticas de riesgo<sup>1, 3, 5, 6</sup>.

Por otra parte, para evitar la posibilidad de un falso negativo debido al período ventana, se recomienda repetir el test en el tercer trimestre (en el período inicial de la enfermedad puede haber hasta un 25% de FN).

En caso de sospechar la existencia de prácticas de riesgo, se puede hacer en los tres trimestres de embarazo; dado que la existencia de prácticas de riesgo no siempre es fácil de investigar, la repetición del test de cribado en el tercer trimestre puede ayudar a la detección precoz.

En caso de gestantes que llegan al parto sin serología de Sífilis, se solicitará ésta antes o inmediatamente después del parto, y no se dará el alta al neonato sin conocer los resultados. Ninguna mujer debería salir de la maternidad sin comprobar su estatus serológico frente a la sífilis<sup>1</sup>

9. ¿Existen datos sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?

No disponemos de información.

10. ¿Existe una intervención terapéutica efectiva durante el embarazo que permita prevenir la transmisión vertical y evitar o minimizar la enfermedad en el RN?. Esta eficacia, ¿está evaluada por un grupo independiente de acuerdo a métodos rigurosos y revisiones sistemáticas, con ensayos clínicos de alta calidad? ¿Es el tratamiento aceptable y accesible?

SI. El tratamiento de la infección luética durante el embarazo permite prevenir la transmisión vertical y/o reducir las manifestaciones clínicas de sífilis en el RN.

Este tratamiento está disponible y es aceptable; su eficacia está evaluada por el grupo de expertos del MSSSI y la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía (AETSA)<sup>3</sup>, así como por las sociedades científicas y grupos de consenso nacionales e internacionales<sup>1, 5,6,10</sup>.

Por otra parte, el tratamiento de las gestantes infectadas forma parte del plan de acción global para la eliminación de la sífilis congénita de la OMS desde 2007.

11. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?

SI.

Diagnóstico de confirmación en la embarazada y el RN: Se han descrito en la definición de caso (apdo. 4)

Tratamiento en la embarazada:

- Penicilina, con pauta adecuada al estadio clínico<sup>5,6,10</sup>. No existen tratamientos alternativos con eficacia probada, por tanto en embarazadas alérgicas deberá intentarse la desensibilización; en caso de que sea necesario usar macrólidos, para tratar a la gestante, el neonato requerirá evaluación y tratamiento al nacimiento<sup>6</sup>.

Tratamiento en el RN<sup>5,6,10</sup>.

- Si la madre ha sido tratada adecuadamente antes o durante el embarazo y siempre más de 30 días antes del parto, y el RN está clínica y analíticamente asintomático, se hará seguimiento serológico mensual del niño, debiendo disminuir los títulos de las pruebas reagínicas a los 3-4 meses y negativizarse hacia los 6 meses. En estos casos sólo se administrará una dosis única de penicilina G Benzatina 50.000 U/kg, IM, si no es posible garantizar el seguimiento.
- Si la madre no ha sido tratada, si el tratamiento ha sido inadecuado, no está bien documentado o ha sido necesario usar macrólidos, al RN se le practicarán serologías, radiografía de huesos largos y punción lumbar para bioquímica, recuento leucocitario y VDRL; la pauta de tratamiento dependerá del resultado de las pruebas. Se seguirá al niño por lo menos hasta la completa negativización de las serologías reagínicas.

12. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud en nuestra Comunidad? ¿Existe una valoración sobre sus posibilidades de optimización?

No hemos investigado para este informe, cual es la atención sanitaria habitual

13. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en embarazadas en cuanto a reducción de la transmisión vertical (TV), así como de la mortalidad o la morbilidad en el RN? ¿Existe una evaluación por un organismo o agencia independiente experto en evaluación de tecnologías sanitarias?

SI<sup>1,3,5,6,10</sup>

14. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos? ¿Están cuantificados los potenciales beneficios en cuanto a reducción relativa y absoluta del riesgo de muerte o discapacidad?, ¿Está cuantificado el impacto en cuanto a carga de enfermedad poblacional (carga prevenible)? ¿Hay una valoración de los potenciales riesgos, preferiblemente mediante técnicas cuantitativas? ¿Cuál es el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte (NNC) o ganar un año de vida? ¿Cuál es el porcentaje de falsos positivos respecto a los verdaderos positivos?

Si bien la calidad de la evidencia científica es baja por proceder de estudios observacionales, algunos de ellos retrospectivos, se considera que los efectos indeseados del cribado (en términos de falsos positivos), no superan en ningún caso los beneficios del mismo<sup>4</sup>.

15. ¿Cuál es la población diana definida?, ¿Existen sistemas de información fiables previstos para identificar e invitar a todas las personas?

#### Población diana:

- 1) Mujeres en edad fértil que acuden al sistema sanitario para realizar una consulta preconcepcional
- 2) Gestantes que acuden a control de embarazo
- 3) Gestantes que acuden a la maternidad para el parto

Ningún RN ni su madre deben abandonar el hospital sin que el estado serológico de la madre haya sido documentado<sup>1</sup>.

#### Cobertura de embarazos controlados:

Según datos de la I encuesta de opinión de atención maternal en Asturias (7) efectuada en una muestra de mujeres que habían dado a luz en diciembre de 2009, el 99,57 % había realizado controles de embarazo, un 70,4 % del total los habían realizado en la sanidad pública, el 1,4 % en la sanidad privada, y un 27,8 % en ambas.

Un problema a tener en cuenta es que las personas con prácticas de riesgo para esta infección pueden pertenecer a colectivos excluidos, que pueden no acudir a controles. Por esta razón es especialmente importante la captación de gestantes que no han efectuado controles de embarazo, y/o sin serología de sífilis durante éste, para hacerla en este momento.

16. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada? ¿Es el cribado una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario y de otras intervenciones de control de la enfermedad? ¿El coste total del programa está cuantificado y es equilibrado respecto al gasto sanitario total?

No se han identificado estudios que evaluaran costes y uso de recursos en nuestro medio, así como los valores y preferencias de las gestantes<sup>4</sup>.

En estudios realizados en UK en el año 2.000, para una prevalencia de sífilis en embarazadas de 0,05 por 1.000 nacimientos, el coste es de 0,90 £ por gestante cribada, que incluye test de screening, confirmación diagnóstica y tratamientos efectuados a la gestante y al RN<sup>6</sup>.

Se ha realizado una estimación de costes en nuestra Comunidad para test de cribado en el primer y tercer trimestre y para 6.000 embarazos anuales, basado en el precio de los reactivos de los tres hospitales que participan en el grupo de trabajo. El coste del cribado serológico en gestantes estaría entre 11.300 y 18.200 €, según los precios del hospital de referencia para el cálculo, sin tener en cuenta los costes de personal.

17. El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético? ¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas?

SI

- Debe pedirse consentimiento verbal, que quedará reflejado en la Hª Cª. Es conveniente pedir el consentimiento conjunto para todas las serologías de infecciosas, informando a la gestante de las infecciones incluidas en la analítica.
- Dadas las características singulares de las enfermedades de transmisión sexual, es necesario seguir pautas que garanticen una buena relación terapéutica, antes de la prueba y en la información posterior a la realización de la misma; ha de realizarse un consejo pre-prueba y post-prueba que incluya empatía, respeto, escucha activa y confidencialidad así como una adaptación cultural y educativa de los mensajes y explicaciones, a las características propias de cada mujer.

18. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles? ¿Existe un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación?

Actualmente no se hace evaluación sistemática del cribado y su necesidad parece evidente desde el momento que se trata de un cribado en población sana que el sistema sanitario ofrece.

Es factible efectuar una evaluación anual de cobertura y resultados, basado en los laboratorios de microbiología, utilizando los sistemas de información existentes; para ello deberá figurar en la solicitud online de las serologías, el estatus de embarazada y el trimestre de embarazo.

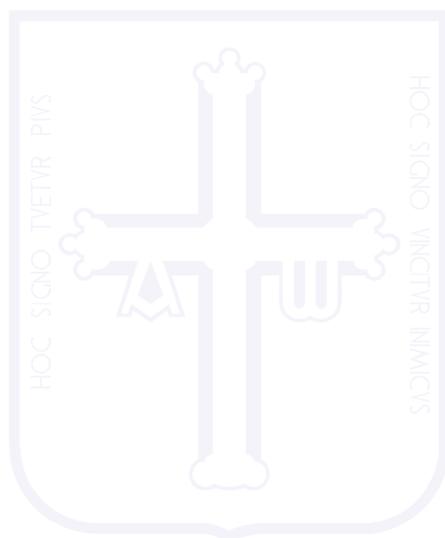
19. ¿Es el programa factible dentro del SNS? ¿Existe un estudio del impacto de la integración del programa en el Sistema Nacional de Salud? En este estudio, ¿están evaluados las infraestructuras y recursos materiales y humanos necesarios?, ¿Están contemplados los recursos actualmente dedicados al manejo y control de la enfermedad? ¿Están considerados tanto las inversiones iniciales como los costes globales en un horizonte temporal, a medio y largo plazo?

El programa de cribado serológico en la embarazada es factible dentro del SESPA; está implantado en todas las Áreas en el primer trimestre, y en algunas en el segundo y el tercero.

Se incluye en la analítica trimestral de rutina de las gestantes, si bien no se ha hecho evaluación infraestructuras y recursos empleados.

20. Disponibilidad de las pruebas el Sistema Sanitario de Asturias

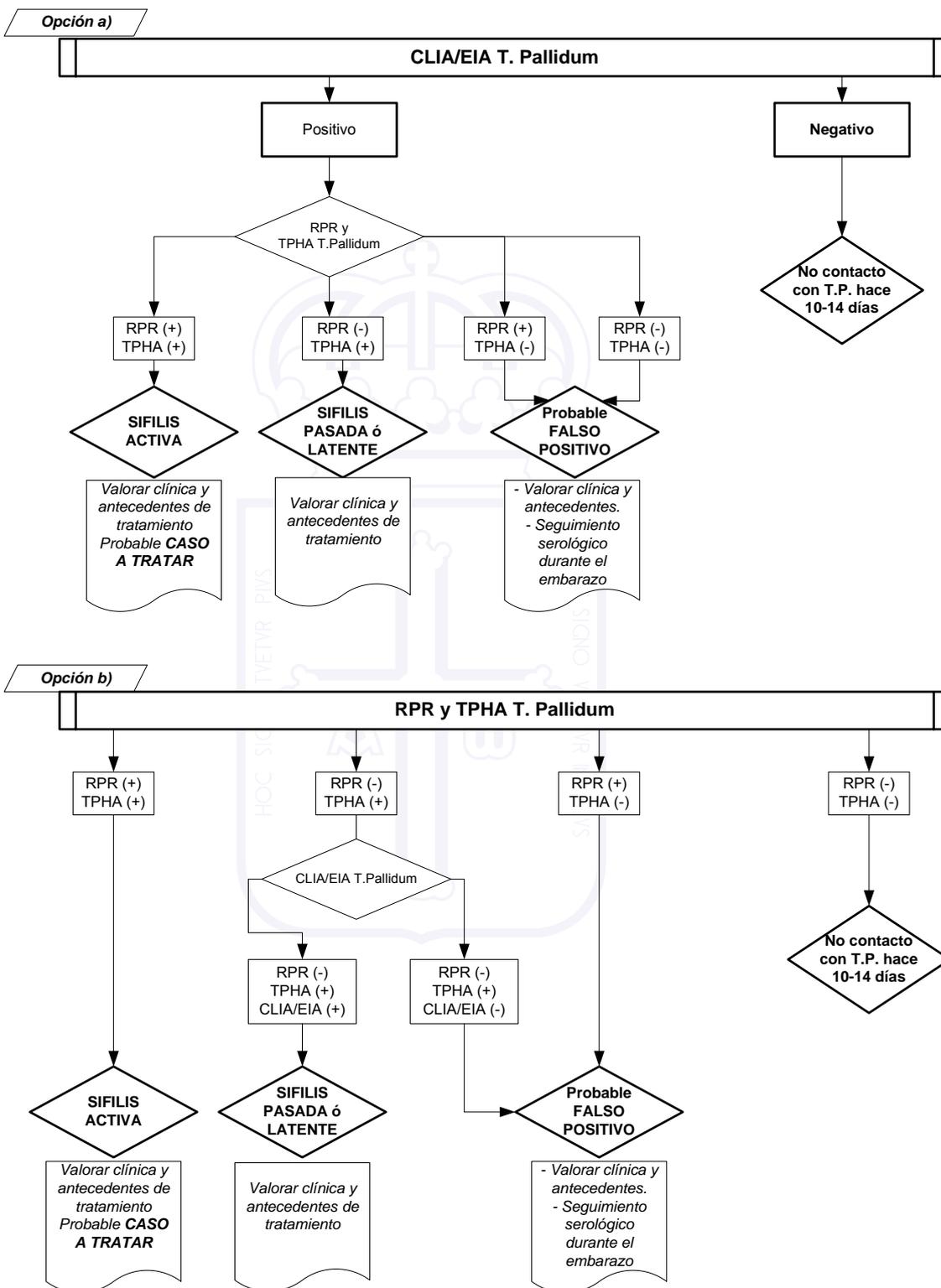
Las pruebas están disponibles para las ocho áreas sanitarias, si bien solo se ha investigado para este informe los test utilizados en las áreas III, IV y V.



ANEXO I

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE SÍFILIS EN LA MUJER GESTANTE

Año 2017



**ANEXO II**

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE SÍFILIS CONGÉNITA**

Año 2017

**Pruebas de microbiología:**

- Técnica de detección directa (campo oscuro y/o PCR) en exudados de lesiones sospechosas o fluidos
- VDRL en LCR
- Serología en sangre del RN (no usar sangre de cordón)
  - TPHA ó CLIA
  - FTA IgM
  - RPR cuantitativo en paralelo con suero materno
  - TPHA cuantitativo en paralelo con suero materno

**Diagnóstico de infección congénita:**

- FTA IgM positivo
- Título de RPR o TPHA 4 veces superior en el RN que en la madre
- Incremento de 4 veces en el título de RPR o TPHA a los 3 meses
- VDRL positivo en LCR
- Niño > 18 meses: prueba treponémica positiva

**Seguimiento:**

- RN con RPR positivo: seguimiento serológico cada 2-3 meses hasta que negativice
- RN con RPR negativo y madre positiva en el parto: repetir serología a los 3 meses
- RN con VDRL positivo repetir punción lumbar a los 6 meses, si continúa positivo o con alteración el LCR sospecha de neurosífilis

**ABREVIATURAS UTILIZADAS**

<i>CIA, CLIA</i>	<i>Chemiluminescence Immunoassay</i>
<i>EIA</i>	<i>Treponemal Enzyme Immunoassay</i>
<i>FTA-abs</i>	<i>Fluorescent Treponemal Antibody absorption test</i>
<i>IFD</i>	<i>Inmunofluorescencia directa</i>
<i>IgG e IgM</i>	<i>Inmunoglobulinas G y M</i>
<i>IgG Inmunoblot</i>	<i>IgG Inmunoblot test for T. Pallidum</i>
<i>MHA-TP</i>	<i>Haemagglutination Assay for T. Pallidum</i>
<i>RPR</i>	<i>Test de Reagina plasmática rápida (Rapid Plasma Reagin test)</i>
<i>TPHA</i>	<i>T. Pallidum Haemagglutination test</i>
<i>TPPA</i>	<i>T. Pallidum Passive Particle Agglutination test</i>
<i>VDRL</i>	<i>Venereal Research Disease Laboratory</i>

**BIBLIOGRAFÍA**

<sup>1</sup> **Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. PROTOCOLOS DE VIGILANCIA DE LA SÍFILIS Y DE LA SÍFILIS CONGÉNITA.** [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS\\_RENAVE-ciber.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf)

<sup>2</sup> Informe epidemiológico: EDO y Alertas de Salud Pública. Principado de Asturias. Año 2014. [https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Salud%20Publica/As\\_Vigilancia/Informes%20epidemiol%C3%B3gicos/EDO/EDO%202014/Informe2014.pdf](https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/Informes%20epidemiol%C3%B3gicos/EDO/EDO%202014/Informe2014.pdf)

<sup>3</sup> **Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio.** Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10 <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/0Guiaatembarazo.htm>

<sup>4</sup> **Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informes anuales.** Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=31/03/2016-fdfbfd303e>

<sup>5</sup> Janier et al. **2014 European guideline on the management of syphilis.** JEADV 2014. European Academy of Dermatology and Venereology. [http://iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/JEADV\\_FINAL\\_28\\_10\\_2014.pdf](http://iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/JEADV_FINAL_28_10_2014.pdf)

<sup>6</sup> M Kingston et al. **UK national guidelines on the management of syphilis 2015.** International Journal of STD & AIDS 2016, Vol. 27(6) 421–446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721608>

<sup>7</sup> U.S. Preventive Services Task Force. **Final Recommendation Statement: Syphilis Infection: Screening.** June 2015. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/syphilis-infection-screening>

<sup>8</sup> **Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant women, 2008. Evidence tables from the 2003 version.** <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/evidence/evidence-tables-from-the-2003-version-196748322>

<sup>9</sup> NICE. **Antenatal care for uncomplicated pregnancy. Screening for infections.** Marzo 2008, review May 2013 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-Guidance#screening-for-infections>

<sup>10</sup> Kimberly A. Workowski, MD Gail A. Bolan, MD. **Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015.** Division of STD Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Emory University, Atlanta.

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>

<https://www.cdc.gov/std/tg2015/congenital.htm>

<sup>11</sup> **BCNatal.** Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona Hospital Clínic. Hospital Sant Joan de Deu. Universitat de Barcelona.

[http://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia\\_materna\\_obstetrica/infecciones%20to rch%20y%20pvb19.pdf](http://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/infecciones%20to rch%20y%20pvb19.pdf)

