



**FALLA TERAPÉUTICA DE LA PENICILINA BENZATÍNICA EN SIFILIS GESTACIONAL.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

**Autores**

Diana Marcela Calderón Sandoval

Andrea Lorena Quiroga Cruz

Tania Milena Ramos Domínguez

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**UNIVERSIDAD CES**

**Facultad de Medicina**

**Maestría en Epidemiología**

**Bogotá D.C, octubre de 2019**



**FALLA TERAPÉUTICA DE LA PENICILINA BENZATINICA EN SIFILIS GESTACIONAL.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:**

Diana Marcela Calderón Sandoval

Andrea Lorena Quiroga Cruz

Tania Milena Ramos Domínguez

**Tutor metodológico**

Rubén Darío Manrique Hernández

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**UNIVERSIDAD CES**

**Facultad de Medicina**

**Maestría en Epidemiología**

**Bogotá D.C, agosto de 2019**

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	8
<b>2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	13
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	14
<b>4. MÉTODOS</b> .....	15
<b>5. RESULTADOS</b> .....	18
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	25
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	27
<b>8. AGRADECIMIENTOS</b> .....	28
<b>9. REFERENCIAS</b> .....	29
<b>10. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS</b> .....	31
<b>11. DECLARACIÓN DE INTERESES</b> .....	37
<b>12. ANEXOS</b> .....	38
<b>Apéndice 1</b> .....	38
<b>Apéndice 2</b> .....	39
<b>Apéndice 3</b> .....	40

## RESUMEN

**Antecedentes:** La sífilis es una infección bacteriana que se trasmite por contacto sexual. El inicio del cuadro clínico se caracteriza por inflamación sin dolor en los genitales, tratable y curable con el uso de antibiótico de primera elección (penicilina benzatínica); aunque su tratamiento es de fácil acceso, aún se reconoce como un problema de salud pública debido a las condiciones de morbilidad que produce en la mujer en su etapa gestacional tales como: aborto, muerte fetal, amenaza de parto pretérmino y sífilis gestacional. En la actualidad no han sido estudiados los casos de falla terapéutica con los regímenes recomendados para la disminución en la incidencia de la sífilis congénita.

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de la falla terapéutica del tratamiento con penicilina benzatínica en sífilis gestacional mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

### **Estrategias de búsqueda**

**Fuentes de búsqueda:** Se buscó en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*The Cochrane Library* Número 1, 2018), PUBMED y EMBASE, artículos publicados desde 1990 en idioma inglés y español.

**Criterios de selección:** Estudios observacionales de tipo cohortes, ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados, casos y controles y reporte de casos que evaluaban las fallas terapéuticas en el tratamiento de la penicilina benzatínica en sífilis gestacional.

**Obtención de los datos:** Dos investigadores, de forma independiente, evaluaron los estudios que se incluyeron y mediante la lista de chequeo CARE se evaluó la calidad de los documentos.

**Resultados principales:** En total, 6 estudios fueron incluidos en esta revisión en donde participaron 3435 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional. Se encontró una prevalencia de sífilis congénita del 11% con un IC 95% entre el 8% al 14% con un análisis de efectos aleatorios.

**Conclusiones de los revisores:** La evidencia de los 6 estudios incluidos en esta revisión sugiere que la falla terapéutica de la penicilina benzatínica en la sífilis gestacional tiene una prevalencia importante frente al uso adecuado de los regímenes establecidos en las diferentes guías de práctica clínica contempladas. Lo anterior es un hallazgo que invita al

fortalecimiento de los programas de seguimiento y control para la prevención de infecciones de transmisión sexual en la población gestante.

**Palabras clave:** sífilis; embarazo; Penicilina G Benzatínica; insuficiencia del tratamiento; aborto espontáneo; sífilis congénita; nacimiento prematuro.

## ABSTRACT

**Background:** Syphilis is a bacterial infection that is transmitted by sexual contact, the beginning of the clinical presentation is characterized by painless inflammation in the genitals treatable and curable with the use of antibiotic of first choice (benzathine penicillin); Although its treatment is easily accessible, it is still recognized as a public health problem due to the morbidity conditions that it produces in women in their gestational stage such as: abortion, fetal death, threat of preterm birth and gestational syphilis. At present, cases of therapeutic failure have not been studied with the recommended regimens for the decrease in the incidence of congenital syphilis.

**Objective:** Estimate the prevalence of therapeutic failure of benzathine penicillin treatment in gestational syphilis through a systematic review and meta-analysis.

### Search strategies

**Search sources:** We searched the Cochrane Central Registry of Controlled Trials (The Cochrane Library Number 1, 2018), PUBMED and EMBASE, articles published since 1990 in english and spanish.

**Selection criteria:** Cohort observational studies, randomized and non-randomized controlled clinical trials, cases and controls, and case reports evaluating therapeutic failures in the treatment of benzathine penicillin in gestational syphilis.

**Data collection and analysis:** Two researchers independently assessed the studies that were included, and the quality of the documents was assessed using the CARE checklist.

**Main results:** In total, 6 studies were included in this review involving 3435 women diagnosed with gestational syphilis. A prevalence of congenital syphilis of 11% was found with a 95% CI between 8% and 14% with a random effect's analysis.

**Author's conclusions:** The evidence of the 6 studies included in this review suggests that benzathine penicillin therapeutic failure in gestational syphilis has an important prevalence compared to the appropriate use of the regimens established in the different clinical practice guidelines contemplated. This is a finding that invites the strengthening of monitoring and control programs for the prevention of sexually transmitted infections in the pregnant population.

**Keywords:** syphilis; pregnancy, Benzathine, Penicillin G, treatment failure, abortions, spontaneous; congenital syphilis, birth, premature.



## 1. ANTECEDENTES

En la teoría de “Hipótesis Colombina”, se hace referencia que la sífilis fue traída de América a España por la tripulación de Cristóbal Colón en 1493, difundida en Europa a través de soldados y mercenarios. Otras definiciones teóricas datan sus orígenes en la presencia del *Treponema pallidum* en el medio ambiente considerándolo como una respuesta adaptativa a las diferencias culturales y cambios entre las poblaciones, supuesto que fue desestimado al comprobarse tres subespecies treponémicas genéticamente diferentes. En cuanto a la evolución de la terapia, para esta afección se reconocieron prácticas tradicionales de la medicina antigua tales como: régimen alimenticio, aguas, minerales, sangrías, remedios caseros, sin obtener ningún resultado; su ineficacia terapéutica conllevó a denominar esta enfermedad como castigo donde se estableció el aislamiento de enfermos en domicilios y hospitales, otros a la expulsión, lo que aumentó la difusión de la infección. Dentro de los tratamientos utilizados se destacan: el uso del mercurio, guayaco, ioduros, arsenicales y el bismuto a pesar de su alta toxicidad y eficacia dudosa eran las terapias de elección antes de reconocer a la penicilina como antibiótico eficaz en 1943. En 1963 se evidenciaron otras incorporaciones de antibióticos tales como la doxiciclina y el uso de la ceftriaxona en 1981 con una eficacia similar a la penicilina G benzatínica; así mismo se evidenció que el uso de la azitromicina poseía características que permitían el uso alternativo, sin embargo, posteriormente se destacó la aparición de cepas resistentes al *Treponema pallidum*. (1)

Con relación a las guías de tratamiento para las enfermedades de transmisión sexual del CDC 2015, exponen que el uso de la penicilina G benzatínica por vía parenteral es el fármaco de elección terapéutico en todas las etapas de la sífilis. La preparación, dosis y duración del tratamiento dependerá del estadio y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, su efectividad está establecida a través de la experiencia clínica en cuanto a los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y no solamente en estudios clínicos observacionales. (2)

Dentro de las acciones planteadas como eje transversal para la identificación de la infección en la gestación, es el inicio del control prenatal antes de la semana doce y el tamizaje con pruebas serológicas las herramientas más importantes para reducir las complicaciones materno-fetales, las cuales incluyen muerte fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer, sífilis congénita y muerte neonatal. La transmisión materno infantil se

produce en la semana nueve de gestación, pero generalmente se origina en la semana 16. Cabe resaltar que al comenzar el tratamiento se debe vigilar la reacción de Jarish-Herxheimer la cual es el resultado de la destrucción rápida de espiroquetas a causa del antibiótico administrado generando de esta manera en la gestante contracciones prematuras, estrés fetal y parto prematuro en las primeras 48 horas de tratamiento. (3)

Para las mujeres y sus contactos sexuales, conforme a la guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita, Colombia 2014, se recomienda implementar consultas de asesoría y valoración integral en salud sexual, con énfasis en infecciones de transmisión sexual. Los contactos sexuales de la mujer deben ser notificados y captados por la institución prestadora de servicios de salud, en caso de no acudir se recomienda la búsqueda activa de parejas garantizando integralidad y humanización en la atención desde los diferentes contextos biopsicosociales y prevención del maltrato familiar. Posteriormente al tratamiento, los seguimientos serológicos se deben realizar con pruebas no treponémicas (bajo las técnicas de procesamiento de la muestra RPR o VDRL) reportada en diluciones. Estas deben realizarse durante los tres trimestres de gestación, considerándose como tratamiento efectivo la disminución de 2 diluciones con respecto a la serología inicial. Este seguimiento se debe garantizar bajo la misma técnica teniendo en cuenta que la disminución no siempre es inmediata y puede variar entre pacientes. (4)

## **1.1 DESCRIPCIÓN DE LA AFECCIÓN**

### **Definición y epidemiología**

La sífilis es una infección sistémica producida por una bacteria espiroqueta *Treponema pallidum*, generalmente transmitida por contacto sexual. Tras la incubación, luego de 3 semanas, se evidencia la aparición de una lesión de tipo chancro acompañada de linfadenopatía regional o bubón que generalmente desaparece sin tratamiento; la fase secundaria está vinculada con lesiones mucocutáneas diseminadas y linfadenopatías generalizadas dando paso a una fase latente de infección subclínica que puede tardar en aparecer años o décadas. La fase terciaria tardía se manifiesta en pacientes no tratados produciendo lesiones mucocutáneas, osteomusculares, parenquimatosas de carácter destructivo llamadas gomas, aortitis con aneurisma o afectación sintomática del sistema nervioso central. (5)

### **Epidemiología**

A pesar de existir medidas para la prevención de infecciones transmitidas sexualmente, la sífilis representa un problema a gran escala con 12 millones de personas infectadas cada año. Las mujeres embarazadas diagnosticadas con sífilis pueden transmitir la infección al feto (sífilis congénita), lo cual provoca resultados adversos graves en un 80% de los casos. La cifra estimada de embarazos afectados es de dos millones de pacientes cada año, de éstos, alrededor de un 25% termina en muerte fetal o aborto espontáneo y en otro 25% el recién nacido presenta bajo peso al nacer o una infección grave, dos factores que se asocian a un mayor riesgo de muerte perinatal, esto reportado para el 2008(6). En América Latina y el Caribe la prevalencia en las embarazadas varía del 0,1 al 7% de un país a otro; se calcula que de las 63.000 infecciones que hubo en el año 2012, 14.000 tuvieron un desenlace desfavorable. En Colombia la proporción de incidencia de sífilis congénita ha pasado de 0,9 a 1,11 casos por cada 1.000 nacidos vivos entre 1998 y 2016, y la razón de prevalencia para sífilis gestacional de 1,3 a 6,6 casos por cada 1.000 nacidos vivos entre 2003 y 2016. (7)

## **1.2 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

La penicilina G benzatínica es un antibiótico beta-lactámico de acción principalmente bactericida de uso parenteral con forma de acción de liberación sostenida para uso intramuscular, ocasionando de esta manera depósitos en los tejidos donde se absorbe el medicamento. Las indicaciones para el uso de la penicilina G benzatínica incluyen el

tratamiento de infecciones causadas por estreptococos del grupo A, *Treponema pallidum*, *Clostridium*, *Bacillus anthracis*. (8)

En cuanto al uso de la penicilina benzatínica en la atención integral de la sífilis gestacional, de acuerdo con la guía de práctica clínica se recomienda que el tratamiento se administre dependiendo del estadio de la sífilis en el que se encuentre la gestante. En sífilis temprana (menor o igual a ( $\leq$ ) 1 año de infección, incluye la sífilis primaria, secundaria y latente temprana) administrar 2´400.000 UI de penicilina benzatínica IM dosis única, en sífilis tardía (sífilis latente mayor a ( $>$ ) 1 año de duración desde la infección) administrar 2´400.000 UI de penicilina benzatínica IM dosis semanal por 3 semanas y en sífilis de duración desconocida administrar 2´400.000 UI de penicilina benzatínica IM dosis semanal por 3 semanas. (4, p46)

En mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional e historia de alergia a la penicilina o antecedente de reacciones alérgicas sistémicas tipo I (edema angioneurótico, urticaria generalizada, choque anafiláctico o dificultad respiratoria), se debe utilizar penicilina benzatínica, previa desensibilización. Es importante tener en cuenta que el manejo de las infecciones de transmisión sexual debe contar con educación a la paciente y sus contactos sexuales, para así lograr interrumpir la cadena de transmisión. (4, p47)

### **1.3 COMO PODRÍA FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN**

Una falla terapéutica o fracaso en el tratamiento puede tener múltiples causas: problema del antibiótico por baja eficacia, mala calidad farmacéutica o una biodisponibilidad inadecuada del medicamento. Existen condicionantes de acuerdo con la forma de utilización, esta podría deberse a errores en el diagnóstico, errores en la selección del medicamento, errores en las dosis utilizadas, condiciones clínicas del paciente que afectan la farmacocinética, falta del cumplimiento del tratamiento por el paciente, el uso concurrente de otras medicaciones, e incluso la aparición de reacciones adversas. (9)

### **1.4 POR QUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN**

Existe evidencia que muestra una asociación eficaz entre el tratamiento de elección (Penicilina G benzatínica) y sífilis gestacional. A pesar de tener un tratamiento adecuado y una detección desde el periodo preconcepcional, una falla terapéutica implica grandes repercusiones para el recién nacido y su contexto familiar.

Para Colombia, entre los años 1998 y 2016, la incidencia de sífilis congénita fue de 0,9 a 1,11 casos por cada 1.000 nacidos vivos entre los años de 1998 y 2016, muy lejos de la meta distrital establecida de 0,5 casos por 1.000 nacidos vivos a pesar de las acciones priorizadas para este grupo poblacional. (7)

El beneficio se centra, en la disminución de la incidencia de casos de sífilis congénita y sus complicaciones como aborto, muerte intrauterina, bajo peso al nacer o sepsis neonatal, así como minimizar el impacto que genera en el sistema de salud debido al incremento de los costos asistenciales y seguimientos sucedáneos a la mujer en el puerperio y al recién nacido. En consecuencia, existe la necesidad de explorar la falla terapéutica del tratamiento con penicilina G benzatínica, y así, definir intervenciones que puedan mitigar el riesgo de infección neonatal.

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de falla terapéutica de la penicilina benzatínica en sífilis gestacional?

P	Mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional
I	Tratamiento con penicilina benzatínica
C*	No hay comparación
O	Falla terapéutica

### 3. OBJETIVOS

#### **General**

Estimar la prevalencia de la falla terapéutica del tratamiento con penicilina G benzatínica en sífilis gestacional mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

#### **Específicos**

- Describir las características de los estudios incluidos que evidencian la falla terapéutica de la penicilina G benzatínica en el tratamiento de sífilis gestacional.
- Estimar mediante una medida combinada del efecto la falla terapéutica de la penicilina G benzatínica en el tratamiento de sífilis gestacional.
- Describir la ocurrencia de desenlaces secundarios relacionados con la falla terapéutica de la penicilina G benzatínica en el tratamiento de la sífilis gestacional.

## 4. MÉTODOS

### CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS PARA ESTA REVISIÓN

#### **Tipos de estudios**

Se incluyeron en la búsqueda estudios observacionales analíticos como estudios de cohortes, casos y controles y ensayos clínicos controlados tanto aleatorizados como no aleatorizados. De igual modo reportes de casos en inglés y español, publicados desde 01/01/1990 a la fecha, en donde se reportó falla terapéutica de la penicilina G benzatínica en sífilis gestacional.

#### **Tipos de participantes**

Gestantes con diagnóstico confirmado de sífilis gestacional, con evidencia de tratamiento con penicilina G benzatínica conforme las guías aplicables, variables como raza o nivel educativo fueron indiferentes.

#### **Tipos de intervenciones**

Se incluyeron estudios en donde se describe el uso de penicilina G benzatínica como tratamiento de elección para sífilis gestacional y se reportó su falla terapéutica.

#### **Tipos de medidas de desenlace**

Para esta revisión, se incluyeron estudios que median los siguientes desenlaces:

##### *Desenlace principal*

Reporte de falla terapéutica en el tratamiento con penicilina G benzatínica como tratamiento de elección en sífilis gestacional dando como resultado sífilis congénita, independientemente del tiempo de tratamiento. El desenlace será consignado como una variable dicotómica (si/no).

##### *Desenlaces secundarios*

Muerte fetal, parto pretérmino y aborto.



## **MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS**

Nuestro objetivo fue identificar todos los artículos publicados, en idioma inglés y español. Cada término y operador booleano fue tabulado en los diferentes motores de búsqueda. Al obtener los resultados de las búsquedas, se elaboró una tabla con el título del artículo, el resumen y se registró el DOI, PMCID, ESN, PMID, con el fin de eliminar duplicados.

### **Estrategias de Búsqueda**

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos desde 1990 hasta la fecha, obteniendo los resultados conforme el término y el operador booleano utilizado:

- Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*The Cochrane Library* Número 1, 2018), (1990 a junio de 2019), usando la estrategia consignada en el apéndice 1.
- PUBMED (1990 a junio de 2019), usando la estrategia de búsqueda consignada en el apéndice 2.
- EMBASE (1990 a junio de 2019), usando la estrategia de búsqueda consignada en el apéndice 3.

## **EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS**

### **Selección de los estudios**

Dos investigadores de forma independiente revisaron títulos y resúmenes identificando de las búsquedas los artículos que aplicaban de acuerdo con los tipos de estudios buscados. Una vez seleccionaron de forma separada los estudios relevantes, cada uno buscó la versión completa del artículo. Se evaluó que los estudios seleccionados aplicaran finalmente de acuerdo con los criterios de búsqueda. Luego de la revisión completa de los artículos identificados se encontró que solo era posible realizar el análisis sobre estudios tipo reporte de casos, por lo cual se decidió aplicar la evaluación de la calidad mediante la lista de chequeo CARE (<http://www.equator-network.org/>). Se resolvieron las discrepancias mediante consenso con el asesor.

## **Extracción y manejo de los datos**

Los tres autores realizaron la extracción de datos mediante una plantilla determinada en Excel® 2010 que contenía las variables de interés. Se resolvieron las discrepancias mediante discusión.

## **Medidas del efecto del desenlace**

### *Datos dicotómicos*

Para evaluar el efecto del desenlace se utilizó una variable dicotómica en donde se evaluó el diagnóstico de sífilis congénita (si/no), expresada en forma de prevalencia.

## **Problemas de la unidad de análisis**

### *Estudios a cohortes de mujeres tratadas*

Una vez realizadas las búsquedas se evidencia que los artículos que aplicaban para realizar la revisión sistemática y posterior metaanálisis corresponden a reportes de casos con cohortes de mujeres tratadas con penicilina G benzatínica, donde evaluaban el número de casos de sífilis congénita.

### *Evaluación de la heterogeneidad*

Realizados los primeros cálculos, se evidenció en el metaanálisis que el valor de  $p$  es menor a 0.05 (0.001) para la prueba  $\text{Chi}^2$  del estimador  $Q$  de Cochran. El  $I^2$ , que es la estimación de la variación atribuible a la heterogeneidad, fue superior al 50% por lo tanto se evidenció que entre los estudio hay una alta heterogeneidad, razón por lo cual se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

## **Síntesis de los datos**

Se llevó a cabo el análisis estadístico utilizando el software STATA® versión 12.1, introduciendo las fechas de cada uno de los artículos, los autores y las variables de interés como número de mujeres gestantes con diagnóstico de sífilis gestacional y en las cuales se tenía verificado el correcto uso del tratamiento con penicilina G benzatínica y los casos de sífilis congénita. Se presentó el forest plot resultante del análisis estadístico.

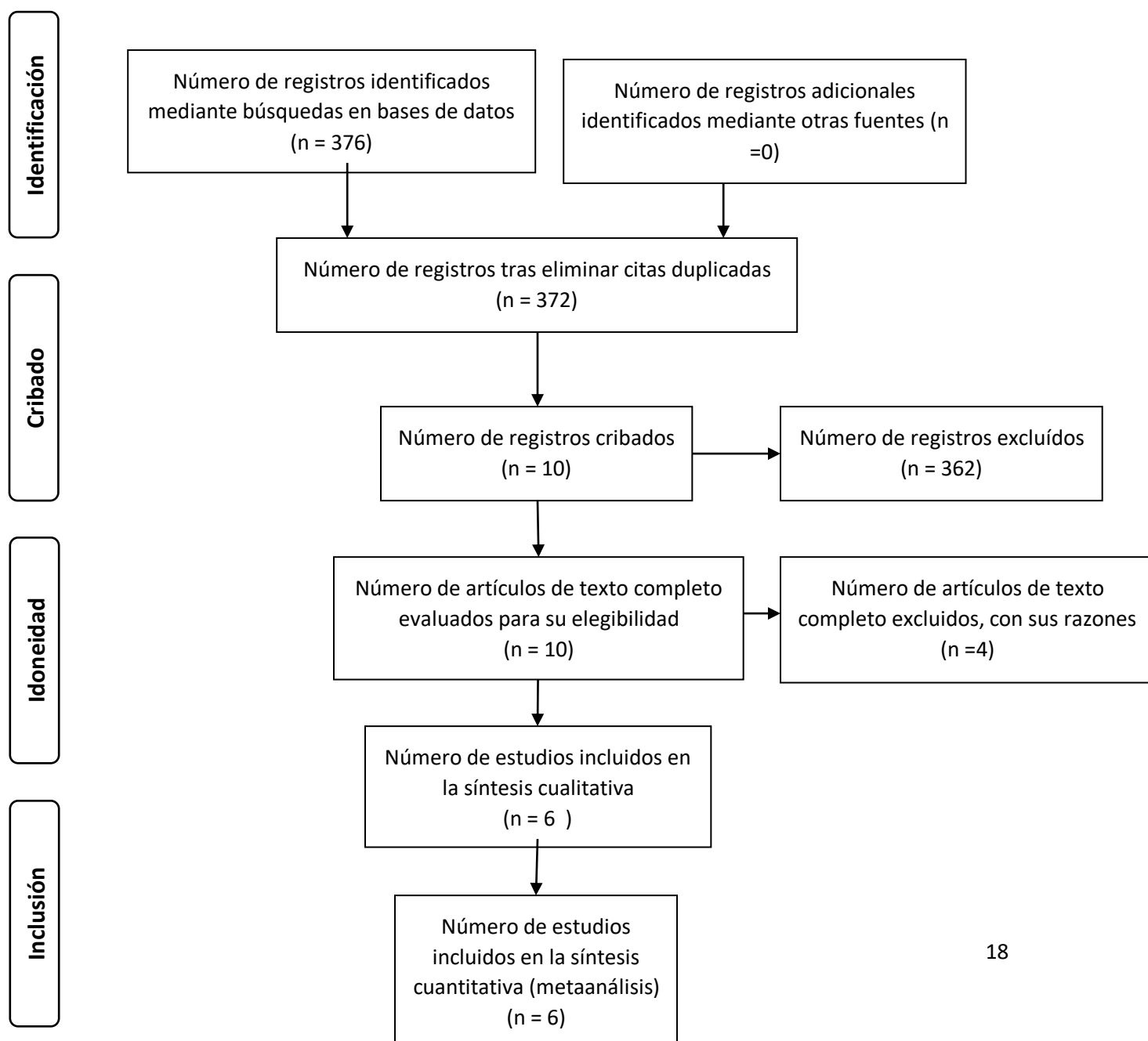
## 5. RESULTADOS

### DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

#### Resultados de las búsquedas

Al finalizar la búsqueda y revisión de los artículos se seleccionaron 6 artículos en los cuales se estudiaban cohortes de mujeres con sífilis gestacional y en donde evaluaban la incidencia de falla terapéutica a pesar de seguir el régimen establecido para el tratamiento. La falla terapéutica fue descrita como resultado primario en términos de sífilis congénita y como resultados secundarios muerte fetal, aborto y parto pretérmino.

Figura 1. Diagrama de estudio



## **Estudios incluidos**

### *Diseño*

Los seis artículos seleccionados tienen un diseño de estudio observacional descriptivo tipo reporte de casos con cohortes de mujeres con sífilis gestacional. Los estudios fueron publicados entre 1993 y 2019.

### *Tamaño de muestra*

El total de la muestra es de 3435 en donde el estudio de *McFarlin 1993* incluyó 2 cohortes una de 15 mujeres y otra de 30. *Alexander 1999* abarcó 340 mujeres. *Sheffield 2002* comprendió 745 gestantes. *Jiang-Bo Liu 2010* incluyó 554 participantes, *Fu-Chang Hong 2017* comprendió 1678 gestantes con diagnóstico de sífilis gestacional y *Stanford 2019* reportó 73 casos de mujeres con sífilis gestacional.

### *Escenario*

Los estudios incluidos fueron conducidos en hospitales locales y centros de atención primaria con el apoyo de centros universitarios en las ciudades de New Orleans, Texas y Detroit (USA) y Shenzhen (China).

### *Participantes*

Mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional determinado por pruebas de laboratorio y que fueron tratadas con penicilina G benzatínica acorde con las guías vigentes para tal fin.

### *Intervenciones*

Todos los estudios tenían por objetivo evaluar el comportamiento de la sífilis gestacional describiendo durante el tiempo de estudio las mujeres que se sometieron a tratamiento con penicilina G benzatínica conforme las guías vigentes, refiriendo aquellos casos en los que se presentaron fallas terapéuticas incluyendo sífilis congénita, aborto, parto pretérmino, y muerte fetal.

### *Resultados*

*McFarlin 1993* reportó una tasa significativamente reducida de sífilis congénita con la terapia de dosis única si la duración de la enfermedad fue menor a un año ( $p < 0,005$ ). En los casos en los que la duración de la enfermedad fue desconocida se reportaron tasas de

sífilis congénita del 67.9% y 48.6% con una y tres dosis de penicilina G benzatínica respectivamente. Hubo una incidencia del 28% de parto prematuro.

*Alexander 1999* evidenció durante el período de estudio que 448 de 28.552 mujeres (1.6%) fueron diagnosticadas con sífilis gestacional, de esas 108 pacientes fueron diagnosticadas en el parto y tratadas en el posparto. Las 340 restantes (75.9%) no asistieron a control prenatal y fueron tratadas.

*Sheffield 2002* reportó 745 casos de sífilis gestacional en donde se inició antibioticoterapia con penicilina G benzatínica. En 43 mujeres que recibieron terapia ante parto para sífilis se diagnosticó sífilis congénita. La edad gestacional media al tratamiento fue de 30,3 semanas. El 35% de las mujeres fueron tratadas 30 días antes del parto. El 56% de los bebés eran prematuros.

*Jiang-Bo Liu 2010* indicó que 29 recién nacidos (5.2%) fueron diagnosticados con sífilis congénita.

*Fu-Chang Hong 2017* reportó 162 casos de recién nacidos diagnosticados con sífilis congénita, proporcionando una incidencia general de 3.41% (IC95% del 2.91% al 3.98%). La incidencia fue del 0.22% (IC 95%, .05% - .66%) de sífilis congénita en casos de gestantes con tratamiento adecuado.

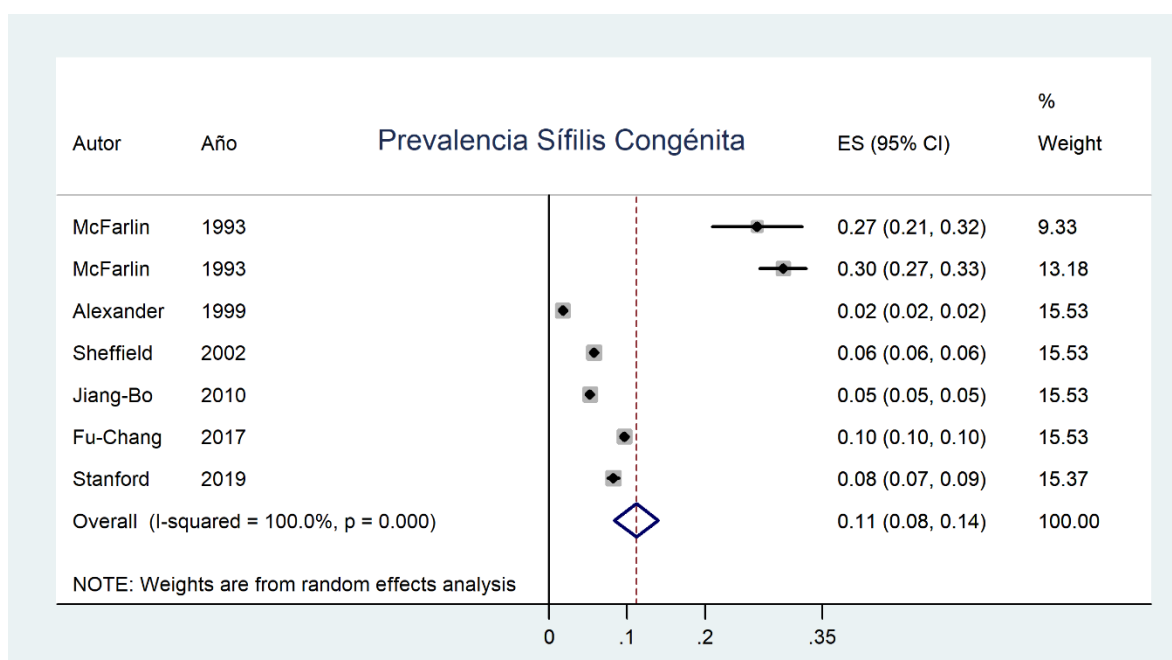
*Stanford 2019* encontró que el 9% de los recién nacidos (n = 6) eran sintomáticos para sífilis congénita.

## CALIDAD DEL REPORTE EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los 6 estudios incluidos fueron evaluados para verificar que cumplieran con los requisitos de calidad siguiendo la lista de chequeo *CARE (Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development)*. No se utiliza la lista de chequeo *STROBE* porque no se incluyeron estudios observacionales analíticos por tanto no hay grupos de comparación. Todos los estudios fueron calificados como de buena calidad por cumplir con los ítems descritos en la lista de chequeo.

## Efecto de la intervención

**Figura 2. Forest plot: prevalencia de sífilis congénita en hijos de madres tratadas por sífilis gestacional con penicilina benzatínica**



En el metaanálisis se obtuvo una muestra de 3435 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional tratadas adecuadamente, distribuidos en 6 estudios. Se realizó una medida estimada de la proporción de prevalencia obteniendo como resultado una prevalencia de sífilis congénita del 11%, con un IC 95% entre el 8% al 14% bajo el análisis de modelo de efectos aleatorios.

## Desenlace primario

En el artículo de *McFarlin 1993* se revisaron 253 casos de sífilis gestacional identificados durante un año, dentro de los cuales se realizó la segregación de dos grupos de pacientes conforme el diagnóstico de sífilis congénita (si/no). De estas 253 mujeres tratadas con una dosis de penicilina G benzatínica y con una duración de la enfermedad menor de un año se evidencia que la tasa de sífilis congénita fue de 67.9% en gestantes con tratamiento de una dosis versus 48.6% en las pacientes tratadas con tres dosis.

En el estudio reportado por *Alexander 1999* se evaluó el tratamiento sífilis gestacional y la prevención de la sífilis congénita en un periodo comprendido entre 1 de septiembre de 1987 al 31 de agosto de 1989 en 448 mujeres, distribuidas en 108 diagnosticadas y tratadas durante el parto y 340 gestantes no tratadas. El éxito de la terapia de acuerdo con el estadio de la infección para sífilis primaria fue 27 de 27, para sífilis secundaria 71 de 75, para sífilis latente temprana 100 de 102 y para sífilis latente tardía 136 de 136. La tasa de éxito para todas las etapas de sífilis fue 334 de 340 (98,2%).

De acuerdo con la investigación planteada por *Sheffield 2002* durante 16 años de estudio se revisaron 745 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional quienes recibieron tratamiento prenatal. Se identificó que 43 recién nacidos se diagnosticaron con sífilis congénita.

En el estudio de *Jiang- Bo 2010* se incluyeron 554 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional siendo tratadas con tres dosis de penicilina benzatínica 2.400.000 una por semana, se reportaron 29 casos de sífilis congénita.

*Fu- Chang 2017* se realizó un estudio entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2014, se estudiaron 1678 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional las cuales recibieron tratamiento adecuado con penicilina G benzatínica, reportando 162 casos de sífilis congénita con una incidencia general de 3.41% (95% IC, 2,91% -3,98%), cabe resaltar que en los recién nacidos de mujeres embarazadas tratadas antes del embarazo su incidencia se redujo a 0.22% (IC 95%, .05% - .66%).

*Stanford 2019* en el estudio realizado entre enero 1 de 2013 y el 31 de diciembre de 2017 se incluyeron 73 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional quienes recibieron tratamiento adecuado, donde la mayoría de las mujeres fueron identificadas en estadios desconocidos. El 13.6% de las mujeres fueron identificadas en el tercer trimestre de la gestación. 6 de los recién nacidos fueron diagnosticados con sífilis congénita.

## Desenlaces secundarios

En cada uno de los estudios se evidenciaron los siguientes desenlaces secundarios encontrados dentro de la revisión sistemática:

Para el artículo *McFarlin 1993* se presentó una incidencia media del 50,5% de antecedentes de abuso de drogas y una incidencia del 35,8% de antecedentes de abuso de cocaína en toda la población del estudio. Cuatro mujeres eran VIH positivos, de las cuales dos de ellas se hicieron exámenes de líquido cefalorraquídeo, y ambas tuvieron como resultado muestras de líquido cefalorraquídeo positivas para recuentos elevados de glóbulos blancos antes del embarazo, y tuvieron un nuevo tratamiento con penicilina G benzatínica durante el embarazo y aun así presentaron casos de sífilis congénita.

Ocho casos de las 12 mujeres que no recibieron tratamiento con antibióticos para la sífilis durante el embarazo en el grupo de sífilis congénita presentaron muerte perinatal. La muerte fetal fue una complicación en 10 casos de 72 (13.9%) en las mujeres del grupo de sífilis congénita; de acuerdo con las características socio demográficas de las pacientes que tuvieron mortalidad perinatal asociado a sífilis se incluyeron factores de riesgo como el uso de cocaína 30%, historia de abuso de drogas 50%, bajo peso al nacer, abrupcio de placenta del 20% e historia de sífilis del 10%.

En el estudio reportado por *Alexander 1999*, la mayor proporción de la población era afrodescendiente (59%) e hispanos (30%). La incidencia de abuso de drogas fue del 13% y la infección por VIH 1,5%. Se presentaron 2 muertes fetales relacionadas con sífilis congénita. Dos de los tratamientos considerados como fracaso eran de pacientes consumidoras de crack. Se presentó un caso de comorbilidad gestante con VIH y neurosífilis asintomática durante el parto. Su bebé no tenía signos de sífilis congénita y no desarrollaron la infección por VIH

*Sheffield 2002* reportó que la mayoría de las mujeres eran afroamericanas (58%) y el 12% de las mujeres reportaron consumo de drogas ilegales. Diecisiete mujeres (40%) reportaron una historia de otras enfermedades de transmisión sexual, con exclusión de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para el cual no había examen rutinario en los primeros años de la vigilancia de la sífilis. 56% de los nacimientos fueron prematuros (definido como  $\leq 36$  semanas de gestación), y la media de edad gestacional al parto fue de 34,4 semanas. 26% de los casos fueron muertes fetales.



*Jiang- Bo 2010* reportó 299 embarazos, (21,2%) terminaron en abortos espontáneos (21 casos) o fueron inducidos (278 casos), se presentaron 13 muertes (1,5%), incluyendo cinco muertes fetales y ocho muertes neonatales. Cerca del 90% de estas gestantes no tenía antecedentes de enfermedades de transmisión sexual diferentes a sífilis, aunque el 50% de ellas reconoció haber tenido una historia de relaciones sexuales fuera del matrimonio.

*Fu- Chang 2017* informa que de los 4746 casos se presentaron 2110 pérdidas, de las cuales se clasificaron en abortos espontáneos (antes de las 28 semanas de embarazo) 334 casos, mortinatos (mayor o igual a 28 semanas de gestación) 204 casos, embarazos ectópicos 597 y abortos inducidos 975 casos.

*Stanford 2019* en su estudio reportó que el 19% de las mujeres admitió el consumo de sustancias psicoactivas durante el embarazo. Con relación al uso del cannabis se evidencia que es la sustancia psicoactiva más comúnmente utilizada (14,5%), seguido de la cocaína en el 4,1% y las benzodiazepinas y los opiáceos en el 1,4% cada uno. La coinfección con virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 se encontró en una gestante (1,3%) y las tasas de coinfección con *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* se encontraron en 8,2% y 9,6% de las pacientes, respectivamente.

## 6. DISCUSIÓN

### Resumen de los resultados principales

Se incluyeron en el estudio 6 artículos, en donde se identificaron en las 3435 mujeres con diagnóstico confirmado de sífilis gestacional desenlaces mórbidos a pesar de seguir el tratamiento antibiótico con penicilina G benzatínica establecido en las guías de manejo. Los estudios fueron realizados en China y Estados Unidos, entre los años de 1990 a 2019. El metaanálisis de los datos nos permitió establecer que la prevalencia de la falla terapéutica de la penicilina G benzatínica es del 11% con un IC 95 del 8% al 14%.

Durante la revisión sistemática se realiza la búsqueda con cuatro posibles desenlaces, dado que durante la revisión bibliográfica evidenciamos que los más prevalentes eran parto pretérmino, aborto, muerte fetal y como desenlace principal sífilis congénita; para el desenlace principal se identificaron 4 artículos que se incluyeron en el metaanálisis, pero al verificar los otros desenlaces se anexaron 2 artículos adicionales que estaban relacionados con sífilis congénita.

Teniendo en cuenta el resultado de cada uno de los artículos y nuestro desenlace principal se evidenció que en el estudio de *Stanford 2019* los factores del paciente, incluyendo el uso de sustancias psicoactivas, contribuyeron al aumento de las tasas de sífilis gestacional y otras infecciones adquiridas por vía sexual como las prácticas sexuales de riesgo pueden acompañar a la búsqueda de drogas. La falta de acceso al control prenatal de manera regular contribuye a resultados perinatales adversos para enfermedades no tratadas y no diagnosticadas, como el 21% de los casos de sífilis congénita atribuidos a esta causa. En esta cohorte, el 11% de las gestantes asistió a menos de 3 consultas de atención prenatal, y de las que lo hicieron, la edad gestacional media en la iniciación en la atención fue de 14 semanas. La falta de educación sobre la salud sexual, junto con las altas tasas de analfabetismo, la pobreza y la falta de vivienda, hace que las pruebas y el tratamiento sean inalcanzables en muchos entornos.

*Fu-Chang Hong 2017* estima que el 12,23% de recién nacidos de madres con sífilis no tratada desarrollan sífilis congénita. Para prevenir con éxito esta patología y otros resultados adversos del embarazo de la sífilis materna, la OMS recomienda el tratamiento de todas las mujeres seropositivas con al menos 1 dosis de penicilina G benzatínica.

Respecto al estudio de *Jiang-Bo Liu 2010* conceptúa que cada semana de retraso en el tratamiento aumentaría el riesgo en un 10% de padecer sífilis congénita.

*Sheffield 2002* puntualiza en el hecho de que todavía se producen fracasos en el tratamiento de la sífilis durante el embarazo, a pesar de la eficacia de la penicilina G benzatínica. Los factores que contribuyen al fracaso del tratamiento incluyen la etapa de diagnóstico durante el embarazo (sífilis fase temprana), la edad gestacional en el momento del tratamiento y un corto intervalo de desde el tratamiento hasta el parto, definido como menor a 30 días.

*Alexander 1990* en la década de los 90's reportaba un resurgimiento de la sífilis congénita desde 1980 que dio lugar a dudas respecto a la idoneidad de las guías de los CDC para el tratamiento de la sífilis materna y la prevención de la infección neonatal. La falta de atención prenatal que conduce al fracaso para identificar y tratar la infección materna representó para muchos casos la razón de la sífilis congénita resultante. La eficacia de la penicilina G benzatínica para el tratamiento de la sífilis en adultos inmunocompetentes en general se acordó que es aproximadamente del 95%. A pesar de que mostró eficacia en el tratamiento, los estudios más antiguos no proporcionan información adecuada sobre el cuidado prenatal, la edad gestacional en el momento del tratamiento, y la farmacocinética.

## 7. CONCLUSIONES

### **Implicaciones para la práctica**

La evidencia de los 6 estudios incluidos en esta revisión sugiere que la falla terapéutica de la penicilina G benzatínica en la sífilis gestacional tiene una prevalencia importante frente al uso adecuado de los regímenes establecidos en las diferentes guías de práctica clínica contempladas.

Los resultados obtenidos de las búsquedas realizadas nos permiten sugerir que es necesario realizar investigaciones primarias que permitan determinar la fuerza de asociación entre la falla terapéutica de la penicilina G benzatínica en sífilis gestacional y los posibles factores que pueden inducir a esta como el diagnóstico tardío en la gestante, el consumo de sustancias psicoactivas, infecciones concomitantes, inadecuado seguimiento en el tratamiento, baja adherencia al régimen terapéutico, entre otros factores presuntamente relacionados.

De igual modo nuestros hallazgos invitan al fortalecimiento de los programas de seguimiento y control para la prevención de sífilis gestacional y congénita en la población vulnerable.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

En primera instancia agradecemos a la Universidad del Rosario, institución que nos brindó la oportunidad de ampliar nuestros conocimientos y habilidades. A nuestros docentes, especialmente al Dr. Rubén Darío Manrique, sin su soporte y guía hubiese sido imposible culminar este proceso con éxito. A nuestras familias quienes son el motivo por el cual deseamos iniciar este camino, gracias por el apoyo a lo largo de este.

## 9. REFERENCIAS

### Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

- McFarlin, B. L., Bottoms, S. F., Dock, B. S., & Isada, N. B. (1994). Epidemic syphilis: Maternal factors associated with congenital infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 170(2), 535–540. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(94\)70223-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70223-3)
- Alexander, J. M., Sheffield, J. S., Sanchez, P. J., Mayfield, J., & Wendel, G. D. (1999). Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 93(1), 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00338-X](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00338-X)
- Sheffield, J. S., Sánchez, P. J., Morris, G., Maberry, M., Zeray, F., McIntire, D. D., & Wendel, G. D. (2002). Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(3), 569–573. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.121541>
- Liu, J. B., Hong, F. C., Pan, P., Zhou, H., Yang, F., Cai, Y. M., ... Zeegers, M. P. (2010). A risk model for congenital syphilis in infants born to mothers with syphilis treated in gestation: A prospective cohort study. *Sexually Transmitted Infections*, 86(4), 292–296. <https://doi.org/10.1136/sti.2009.037549>
- Hong, F. C., Wu, X. B., Yang, F., Lan, L. N., Guan, Y., Zhang, C. L., ... Zhou, H. (2017). Risk of Congenital Syphilis (CS) Following Treatment of Maternal Syphilis: Results of a CS Control Program in China. *Clinical Infectious Diseases*, 65(4), 588–594. <https://doi.org/10.1093/cid/cix371>
- Stafford, I. A., Berra, A., Minard, C. G., Fontenot, V., Kopkin, R. H., Rodrigue, E., ... Hill, J. B. (2019). Challenges in the Contemporary Management of Syphilis among Pregnant Women in New Orleans, la. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2613962>

### Referencias adicionales

- 1) Navarro, Juan Francisco; Ros-Vivancos, Cristina; González-Hernández María, Portilla-Sogorb, Joaquin; Sánchez-Payá JG-TJ. Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. *Rev Esp Quim*. 2018;31(6):485–92.
- 2) Center for disease control and prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, U.S. Department of Health and Human Services 2015. [Internet]. [cited 2019 Aug 03]. 34 p. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
- 3) Rocío M, Varillas N, Fernando L, Toscano D, Nacional I, Lima DS, et al. Sífilis materna y complicaciones durante el embarazo Maternal syphilis and complications during pregnancy Exposición fetal al Treponema pallidum durante 25 semanas. 2019;80(1):68–72.
- 4) Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita [Internet]. Bogotá. Colombia; 2014 [cited 2019 Apr 13]. 35 p. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc\\_guia-completa-sifilis.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc_guia-completa-sifilis.pdf)

- 5) Bravo TC. Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Vol. 46, MG Rev Fac Med UNAM. 2003 [cited 2019 Apr 13]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2003/un036g.pdf>
- 6) Organización Mundial de la Salud. Eliminación mundial de la sífilis congénita: fundamentos y estrategia para la acción [Internet]. 2008 [cited 2019 Apr 13]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43856/9789243595856\\_spa.pdf;jsessionid=942E6F7EC2E97CF24A0441323E140634?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43856/9789243595856_spa.pdf;jsessionid=942E6F7EC2E97CF24A0441323E140634?sequence=1)
- 7) Sífilis gestacional y congénita código: 750-740 [Internet]. [cited 2019 Apr 13]. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO\\_Sifilis\\_.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO_Sifilis_.pdf)
- 8) Vademécum. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT – Argentina; 2012 [citado 4 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b008.htm>
- 9) Serrano G, Remon P, Social S, Pueblos L. Eficacia, efectividad y falla terapéutica de los medicamentos. 2006; 31:5–9.
- 10) Higgins JPT, G. S. (2011). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. (G. S. Higgins JPT, Ed.) (Version 5.1.0). Retrieved from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

## 10. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

<b>Autor</b>	Barbara L. McFarlin,	
<b>Artículo</b>	Epidemic syphilis: maternal factors associated with congenital infection.	
<b>Año</b>	1993	
<b>Métodos</b>	Se revisaron 253 casos de sífilis materna identificados prospectivamente durante un periodo de un año. Estos datos se dividieron en dos grupos, aquellos sin presunta evidencia de sífilis congénita y aquellos con presunta evidencia de sífilis congénita, durante el período de septiembre de 1991 hasta octubre de 1992.	
<b>Métodos</b>	<b>Número De Participantes :</b>	Participaron dos grupos de mujeres. Un grupo de 15 mujeres con 4 casos de sífilis congénita y otro grupo de 30 mujeres con 9 casos de sífilis congénita
	<b>Edad Media:</b>	La edad materna promedio fue de 25.5 años, y la edad gestacional al comienzo de la atención prenatal fue de 26.5 semanas
	<b>Lugar</b>	Department of Obstetncs and Gynecology, Hutul Hospital,
	<b>Tiempo De Ejecución</b>	Septiembre de 1991 hasta octubre de 1992
	<b>Criterios De Inclusión:</b>	No se reportan en el estudio, pero se asume que son gestantes diagnosticadas con sífilis gestacional
	<b>Criterio De Exclusión:</b>	No se reportan en el estudio
<b>Resultados</b>	El diagnóstico y la duración de la enfermedad fueron factores de riesgo para la sífilis congénita. Hubo una tasa significativamente reducida de sífilis congénita con la terapia de dosis única si la duración de la enfermedad fue <1 año (p <0,005). La duración desconocida de la enfermedad se asoció con tasas de sífilis congénita del 67.9% y 48.6% con una y tres dosis de terapia respectivamente. Hubo una incidencia del 28% de parto prematuro.	
<b>Notas</b>	En el grupo de gestantes hubo una incidencia del 50,5% de antecedentes de abuso de drogas y una incidencia del 35,8% de antecedentes de abuso de cocaína en toda la población del estudio. Cuatro mujeres eran VIH positivos, de las cuales dos de ellas se hicieron exámenes de líquido cefalorraquídeo, y fueron positivas y tuvieron un nuevo tratamiento con penicilina benzatínica durante el embarazo y aun así presentaros casos de sífilis congénita Ocho de las 12 mujeres que no recibieron tratamiento con antibióticos para la sífilis durante el embarazo en el grupo de sífilis congénita presentaron muerte perinatal, la muerte fetal fue una complicación en 10 de 72 (13.9%) en las mujeres en el grupo de sífilis congénita Las característica de este grupo de pacientes con mortalidad perinatal, la búsqueda de consumo de cocaína fue del 30%, historia de abuso de drogas del 50%, peso al nacer promedio de 1565gr y abrupcio de placenta del 20%	
<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>juicio de los autores</b>	<b>Soporte para el juicio</b>
Sesgo de selección (procedimiento utilizado para conformar la muestra)	alto riesgo	No reportado en el documento, pero por el método de recolección de datos se tomaron el 100% de las muestras reportadas como positivas
Sesgo de información (el modo en el cual se obtuvo la información de los diferentes grupos de interés)	bajo riesgo	No reportado en el documento
los datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	bajo riesgo	No reportado en el documento



<b>Autor</b>	JAMES M. ALEXANDER	
<b>Artículo</b>	Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy.	
<b>Año</b>	1999	
<b>Métodos</b>	Evaluación prospectiva del tratamiento para sífilis de acuerdo a las recomendaciones del CDC a partir del 1 de septiembre de 1987, al 31 de agosto de 1989, en el Parkland Memorial Hospital Dallas, Texas.	
<b>Métodos</b>	<b>Número De Participantes:</b>	340 gestantes con tratamiento y 6 casos de sífilis congénita
	<b>Edad Media:</b>	La edad media de las mujeres con sífilis no tratada fue 24 años, y la edad gestacional media en el momento del diagnóstico fue 32 semanas
	<b>Lugar</b>	Hospital Parkland Memorial en Dallas, Texas
	<b>Tiempo De Ejecución</b>	1 de septiembre 1987, el 31 de agosto de 1989
	<b>Criterios De Inclusión:</b>	No se reportan en el estudio, pero se asume que son gestantes diagnosticadas con sífilis gestacional
	<b>Criterio De Exclusión:</b>	no se reportan en el estudio
<b>Resultados</b>	Durante el período de estudio, 448 de 28,552 mujeres (1.6%) gestantes, fueron diagnosticadas con sífilis. 108 fueron diagnosticadas en el parto y tratadas posparto. El éxito de la terapia para prevenir la sífilis congénita fue el siguiente: sífilis primaria, 27 de 27; sífilis secundaria, 71 de 75; sífilis latente temprana, 100 de 102; y sífilis latente tardía, 136 de 136. La tasa de éxito para todas las etapas de sífilis fue 334 de 340 (98,2%). La tasa de éxito de la terapia en la sífilis secundaria fue significativamente diferente de la de los otros grupos (P 5.03). Dos de los seis fracasos del tratamiento fetal produjeron nacidos prematuros. Solo se produjo un fracaso del tratamiento materno	
<b>Notas</b>	La mayoría de la población era afrodescendiente (59%) e hispanos (30%). La incidencia de abuso de drogas fue del 13% y la infección por VIH 1,5%, dos bebés nacieron muertos con sífilis congénita. Dos de los tratamientos considerados como fracaso eran de pacientes consumidoras de crack. Se presentó un caso de gestante con VIH y tenía neurosífilis asintomática durante el parto. Su recién nacido no tenía signos de sífilis congénita y no desarrollaron la infección por VIH.	
<b>Riesgo De Sesgo</b>	<b>Juicio De Los Autores</b>	<b>Soporte Para El Juicio</b>
Sesgo de selección (procedimiento utilizado para conformar la muestra)	bajo riesgo	Incluyendo todas las mujeres que dieron a luz en el Hospital Parkland Memorial en Dallas, Texas, aprobado por la Universidad de Junta de Revisión Institucional de Texas Southwestern. Los sujetos fueron identificado a través del sistema prenatal Dallas County Hospital District por sífilis materna pruebas serológicas (primera visita prenatal, 28-32 semanas visita prenatal y durante el parto), el Parkland Memorial Hospital de Urgencias.
Sesgo de información (el modo en el cual se obtuvo la información de los diferentes grupos de interés)	bajo riesgo	Los datos demográficos de las pacientes se obtuvieron de sus registros. La confirmación de abuso de sustancias se obtuvo de la historia de la paciente o la detección de drogas en orina. Las mujeres consideradas de alto riesgo fueron seleccionados para tamización para VIH. Los datos fueron comparados por X <sup>2</sup> o prueba de Mantel Haenszel para la tendencia utilizando el software estadístico (SAS; SAS Institute Inc., Cary, NC). Todas las pruebas fueron de dos caras, y PAG , 05 Se consideró significativo. se informaron odds ratio (OR) y 95% de intervalo de confianza exactas (IC) en los casos apropiados.
los datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	bajo riesgo	No reportado en el documento

<b>Autor</b>	Jeanne S. Sheffield	
<b>Artículo</b>	Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy	
<b>Año</b>	2002	
<b>Métodos</b>	Vigilancia prospectiva desde el 1 de enero de 1982 hasta el 31 de diciembre de 1998 involucró a mujeres quienes recibieron tratamiento prenatal para sífilis, se identificaron bebés que nacieron con sífilis congénita por criterios clínicos o de laboratorio.	
<b>Métodos</b>	<b>Número De Participantes:</b>	745 gestantes con tratamiento y 43 casos de sífilis congénita
	<b>Edad Media:</b>	La edad materna media fue de 23,2 ± 6 años
	<b>Lugar</b>	Dallas County Hospital District
	<b>Tiempo De Ejecución</b>	Desde el 1 de enero de 1982 hasta el 31 de diciembre de 1998
	<b>Criterios De Inclusión:</b>	no se reportan en el estudio, pero se asume que son gestantes diagnosticadas con sífilis gestacional
	<b>Criterio De Exclusión:</b>	no se reportan en el estudio
<b>Resultados</b>	Se reportó 745 casos de sífilis gestacional en donde se inició antibioticoterapia con penicilina G benzatínica. En 43 mujeres que recibieron terapia ante parto para sífilis se diagnosticó sífilis congénita. La edad gestacional media al tratamiento fue de 30,3 semanas. El 35% de las mujeres fueron tratadas 30 días antes del parto. El 56% de los bebés eran prematuros.	
<b>Notas</b>	Reporta que la mayoría de las mujeres eran afroamericanos (58%). Sólo el 12% de las mujeres reportaron consumo de drogas ilegales. 17 mujeres (40%) reportaron una historia de otras enfermedades de transmisión sexual, con exclusión de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para el cual no había examen rutinario en los primeros años de la vigilancia de la sífilis. Cincuenta y seis por ciento de los bebés fueron prematuro (definido como ≤36 semanas de gestación), y la media de edad gestacional al parto fue de 34,4 semanas. Veintiséis por ciento de los bebés nacieron muertos	
<b>Riesgo De Sesgo</b>	<b>Juicio De Los Autores</b>	<b>Soporte Para El Juicio</b>
Sesgo de selección (procedimiento utilizado para conformar la muestra)	bajo riesgo	Esta fue una vigilancia prospectiva a partir del 1 de enero de 1982, 31 de diciembre de 1998, de todas las mujeres que recibieron atención prenatal en el sistema prenatal Dallas County Hospital District y partos atendidos en el hospital del condado, que atiende a mujeres indigentes
Sesgo de información (el modo en el cual se obtuvo la información de los diferentes grupos de interés)	bajo riesgo	Las comparaciones estadísticas se realizaron con un desapareado frente emparejado (dependiendo del análisis) Student de 2 colas, t prueba, prueba de Wilcoxon de suma de rangos, y una corregido $\chi^2$
los datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Alto riesgo	No reportado en el documento

<b>Autor</b>	Jiang-Bo Liu	
<b>Artículo</b>	A risk model for congenital syphilis in infants born to mothers with syphilis treated in gestation: A prospective cohort study	
<b>Año</b>	2010	
<b>Métodos</b>	Estudio prospectivo que observó a 554 mujeres embarazadas con sífilis y sus recién nacidos en un periodo de agosto de 2002 a mayo de 2007 en el Centro de Shenzhen para Control y prevención de enfermedades crónicas Después del tratamiento todas las mujeres fueron seguidas hasta el diagnóstico o descarte de sífilis congénita	
<b>Métodos</b>	<b>Número De Participantes:</b>	554 gestantes con tratamiento y 29 casos de sífilis congénita
	<b>Edad Media:</b>	La edad media de las mujeres fue de 27.7 (rango 18-43)
	<b>Lugar</b>	Centro de Shenzhen para Control y prevención de enfermedades
	<b>Tiempo De Ejecución</b>	Agosto de 2002 a mayo de 2007
	<b>Criterios De Inclusión:</b>	Los criterios de inclusión fueron (a) sífilis materna que no se trató antes de la gestación; (b) las mujeres fueron tratadas con tres inyecciones de 2.4 millones de unidades de penicilina G benzatínica; (c) las mujeres continuaron su embarazo después del tratamiento; (d) un nacimiento vivo
	<b>Criterio De Exclusión:</b>	No se reportan en el estudio
<b>Resultados</b>	Indicó que 29 recién nacidos (5.2%) fueron diagnosticados con sífilis congénita.	
<b>Notas</b>	Reportó 299 embarazos, (21,2%) terminaron en abortos espontáneos (21 casos) o fueron inducidos (278 casos), se presentaron 13 muertes (1,5%), incluyendo cinco muertes fetales y ocho muertes neonatales. Cerca del 90% de estas gestantes no tenía antecedentes de enfermedades de transmisión sexual diferentes a sífilis, aunque el 50% de ellas reconoció haber tenido una historia de relaciones sexuales fuera del matrimonio.	
<b>Riesgo De Sesgo</b>	<b>Juicio De Los Autores</b>	<b>Soporte Para El Juicio</b>
Sesgo de selección (procedimiento utilizado para conformar la muestra)	bajo riesgo	no reportado en el documento, pero por el método de recolección de datos se tomaron el 100% de las muestras reportadas como positivas
Sesgo de información (el modo en el cual se obtuvo la información de los diferentes grupos de interés)	bajo riesgo	Todas las gestantes fueron seguidas cada mes en embarazo y seguimiento de titulaciones, se invitó a sus parejas sexuales para el diagnóstico y tratamiento si era necesario. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación revisión de SCCDC. Un cuestionario estandarizado se utilizó para evaluar las características demográficas de las mujeres. Se utilizó la prueba t para medios. Análisis univariante y multianálisis de regresión logística se utilizaron para mostrar la asociación entre el CS y las variables observadas. La odds ratio (OR) y sus IC del 95% se utilizaron para mostrar el nivel de la asociación. Estimación de la curva se utilizó para definir el modelo de regresión de riesgos para el CS en la cual la variable dependiente es el porcentaje de CS en los lactantes y la variable independiente es la especificación fi valor c (o intervalo) de los posibles factores de riesgo. La curva con la más alta coeficiente de determinación (R 2) se determinó que era el modelo más apropiado. Se utilizó un nivel de error tipo 1 de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 10.0. Datos de características socio demográficas, antecedentes obstétricos y los resultados del seguimiento se recogieron por enfermeras especialmente entrenados.
los datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Alto riesgo	168 (19,9%) casos se perdieron durante el seguimiento, pero no reporta el manejo de estos datos

<b>Autor</b>	Fu-Chang Hong	
<b>Artículo</b>	Risk of Congenital Syphilis (CS) Following Treatment of Maternal Syphilis: Results of a CS Control Program in China	
<b>Año</b>	2017	
<b>Métodos</b>	Estudio descriptivo, los datos fueron obtenidos del programa de prevención de sífilis congénita (SPPCS) y se estimaron tasas de incidencia entre recién nacidos hijos de mujeres con sífilis gestacional tratadas con diferentes regímenes terapéuticos o no tratadas.	
<b>Métodos</b>	<b>Número De Participantes:</b>	1678 gestantes con tratamiento y 162 casos de sífilis congénita
	<b>Edad Media:</b>	La edad media de las mujeres fue de 29.5
	<b>Lugar</b>	Programa de Shenzhen para la Prevención de la CS
	<b>Tiempo De Ejecución</b>	Entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2014,
	<b>Criterios De Inclusión:</b>	No se reportan en el estudio, pero se asume que son gestantes diagnosticadas con sífilis gestacional
	<b>Criterio De Exclusión:</b>	No se reportan en el estudio
<b>Resultados</b>	Se incluyeron para el análisis un total de 4746 casos de madres con sífilis gestacional y sus recién nacidos, 162 recién nacidos fueron diagnosticados con sífilis congénita, proporcionando una incidencia general de 3.41% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.91% –3.98%). Entre los recién nacidos de mujeres con diagnóstico de sífilis que fueron tratadas adecuadamente durante el embarazo, la incidencia fue del 0.22% (IC 95%, .05% - .66%). De 3519 recién nacidos hubo 159 casos de sífilis congénita, con una incidencia del 4,52% (IC 95%, 3,84% -5,28%). La incidencia de sífilis congénita fue 1.82% –11.90% menor entre los recién nacidos tratados con penicilina G benzatínica en estadio sífilis gestacional temprana en comparación con los que recibieron tratamiento en etapa de sífilis gestacional tardía (odds ratio ajustado [OR], 8.06 [IC 95%, 2.93–22.21 ]; P <.001), otros antibióticos (aOR, 7.71 [IC 95%, .86–69.28]; P = .068), o aquellos no tratados (aOR, 68.28 [IC 95%, 29.64–157.28]; P < 0,001). Las tasas de incidencia fueron de 0.22% (IC 95%, .06% - 80%) y 0.59% (IC 95%, .35% –1.02%) en recién nacidos de mujeres tratadas con 2 ciclos y 1 ciclo de BPG, respectivamente, correspondiente a una diferencia de riesgo de 0.37% (aOR, 1.74; IC 95%, .37–8.26).	
<b>Notas</b>	Se realizó un estudio entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2014, se estudiaron 1678 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional las cuales recibieron tratamiento adecuado con penicilina G benzatínica, reportando 162 casos de sífilis congénita con una incidencia general de 3.41% (95% IC, 2,91% –3,98%), cabe resaltar que en los recién nacidos de mujeres embarazadas tratadas antes del embarazo su incidencia se redujo a 0.22% (IC 95%, .05% - .66%).	
<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>juicio de los autores</b>	<b>Soporte para el juicio</b>
Sesgo de selección (procedimiento utilizado para conformar la muestra)	alto riesgo	No reportado en el documento, pero por el método de recolección de datos se tomaron el 100% de las muestras reportadas como positivas
Sesgo de información (el modo en el cual se obtuvo la información de los diferentes grupos de interés)	bajo riesgo	Las mujeres embarazadas incluidas en los análisis se limitan a aquellas cuyos recién nacidos tenían un diagnóstico de sífilis congénita para octubre de 2016
los datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	bajo riesgo	889 (11,9%) mujeres se perdieron durante el seguimiento, sobre todo debido a la migración (76,1%),.

<b>Autor</b>	Irene A. Stafford	
<b>Artículo</b>	Challenges in the Contemporary Management of Syphilis among Pregnant Women in New Orleans, LA	
<b>Año</b>	2019	
<b>Métodos</b>	Estudio retrospectivo, el objetivo fue evaluar el manejo de la sífilis gestacional y congénita en un centro de atención en Nueva Orleans del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017, en Touro Infirmary, Nueva Orleans, LA	
<b>Métodos</b>	<b>Número De Participantes</b> :	73 gestantes con tratamiento y 6 casos de sífilis congénita
	<b>Edad Media:</b>	La edad media de las mujeres fue de 25.2
	<b>Lugar</b>	Touro Infirmary, Nueva Orleans, LA
	<b>Tiempo De Ejecución</b>	1 de enero de 2013, al 31 de diciembre de 2017
	<b>Criterios De Inclusión:</b>	Todos los casos de partos complicados por la sífilis materna desde el 1 de enero de 2013, al 31 de diciembre de 2017, en Touro Infirmary, Nueva Orleans, LA, fueron identificados usando la CIE-9 y 10 códigos
	<b>Criterio De Exclusión:</b>	Se excluyeron las mujeres con sífilis gestacional
<b>Resultados</b>	En el estudio realizado entre enero 1 de 2013 y el 31 de diciembre de 2017 se incluyeron 73 mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional quienes recibieron tratamiento adecuado, donde la mayoría de las mujeres fueron identificadas en estadios desconocidos. El 13.6% de las mujeres fueron identificadas en el tercer trimestre de la gestación. 6 de los recién nacidos fueron diagnosticados con sífilis congénita.	
<b>Notas</b>	En su estudio reportó que el 19% de las mujeres admitió el consumo de sustancias psicoactivas durante el embarazo. Con relación al uso del cannabis se evidencia que es la sustancia psicoactiva más comúnmente utilizada (14,5%), seguido de la cocaína en el 4,1% y las benzodiacepinas y los opiáceos en el 1,4% cada uno. La coinfección con virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 se encontró en una gestante (1,3%) y las tasas de coinfección con Neisseria gonorrhoeae y Chlamydia trachomatis se encontraron en 8,2% y 9,6% de las pacientes, respectivamente.	
<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>juicio de los autores</b>	<b>Soporte para el juicio</b>
Sesgo de selección (procedimiento utilizado para conformar la muestra)	alto riesgo	Todos los casos de partos complicados por la sífilis materna desde el 1 de enero de 2013, al 31 de diciembre de 2017, en Touro Infirmary, Nueva Orleans, LA, fueron identificados usando la CIE-9 y 10 códigos
Sesgo de información (el modo en el cual se obtuvo la información de los diferentes grupos de interés)	bajo riesgo	Se registró la información recién nacido incluyendo el peso al nacer, Apgar, neonatal de cuidados intensivos de admisión, los hallazgos del examen físico y radiológico, resultados de los títulos de las pruebas no treponémicas.
los datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	bajo riesgo	No reportado en el documento

## **11. DECLARACIÓN DE INTERESES**

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; según el artículo 11 de dicha resolución se considera la investigación sin riesgo, ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio y dando cumplimiento al artículo 6 esta investigación se desarrollara conforme a la búsqueda de artículos científicos relacionados con la falla terapéutica de la penicilina G benzatínica en sífilis gestacional.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## 12. ANEXOS

### Apéndice 1

Fecha de la búsqueda: 06/06/2019 13:46:00

ID	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término
#1	syphilis	AND	pregnancy	AND	penicil				
#2	syphilis	AND	pregnancy	AND	penicillin	AND	Treatment failure		
#3	syphilis	AND	pregnancy	AND	penicillin	AND	failure		
#4	syphilis	AND	pregnancy	AND	failure				
#6	Syphilis/therapy	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin		
#7	Syphilis/therapy	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	congenital
#5	Syphilis/therapy	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	Preterm
#9	Syphilis/therapy	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	abortion

### Resultados: COCHRANE

#1	Syphilis/therapy	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	congenital	10
#2	Syphilis/therapy	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	preterm	28
#3	Syphilis/therapy	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	abortion	6

## Apéndice 2

Fecha de la búsqueda: 06/06/2019 13:46:00

ID	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operad or Boleano	Término
#1	syphilis[ti]	AND	pregnancy[ti]	AND	penicil*				
#2	syphilis[ti]	AND	pregnancy[ti]	AND	penicillin[ti ]				
#3	syphilis[ti]	AND	pregnancy[ti]	AND	penicillin[ti ]	AND	"treatment failure"[tiab]		
#4	syphilis[ti]	AND	pregnancy[ti]	AND	penicillin[ti ]	AND	failure[tiab]		
#6	syphilis[ti]	AND	pregnancy[ti]	AND	failure[tiab ]				
#7	"Syphilis/therapy "[Mesh]	AND	(maternal[tiab]	OR	gestaciona l[tiab])	AND	penicillin[ti]		
#5	"Syphilis/therapy "[Mesh]	AND	(maternal[tiab]	OR	gestaciona l[tiab])	AND	penicillin[ti]	AND	congenita l[tiab]
#9	"Syphilis/therapy "[Mesh	AND	(maternal[tiab]	OR	gestaciona l[tiab])	AND	penicillin[ti]	AND	preterm[ti ]
#10	pubmed	"Syphilis/therapy "[Mesh]	AND	(maternal[tiab]	OR	gestaciona l[tiab])	AND	penicillin[ti]	AND

### Resultados: PUBMED

ID	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operad or Boleano	Término	N de articulo
#1	"Syphilis/therapy "[Mesh]	AND	(maternal[tiab]	OR	gestaciona l[tiab])	AND	penicillin[ti]	AND	congenita l[tiab]	9
#2	"Syphilis/therapy "[Mesh	AND	(maternal[tiab]	OR	gestaciona l[tiab])	AND	penicillin[ti]	AND	preterm[ti ]	2
#3	pubmed	"Syphilis/therapy "[Mesh]	AND	(maternal[tiab]	OR	gestaciona l[tiab])	AND	penicillin[ti]	AND	abortion[ti ab]



### Apéndice 3

Fecha de la búsqueda: 06/06/2019 13:46:00

ID	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término
ID	syphilis	AND	pregnancy	AND	Penicil				
#1	syphilis	AND	pregnancy	AND	penicillin				
#2	syphilis	AND	pregnancy	AND	penicillin	AND	'treatment failure'		
#3	syphilis	AND	pregnancy	AND	penicillin	AND	failure		
#4	syphilis	AND	pregnancy	AND	Failure				
#6	('syphilis/therapy')	AND	maternal	OR	gestational)	AND	penicillin		
#7	('syphilis/therapy')	AND	maternal	OR	gestational)	AND	penicillin	AND	preterm
#5	('syphilis/therapy')	AND	maternal	OR	gestational)	AND	penicillin	AND	congenital
#9	Syphilis/therapy'	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	abortion

Estrategia de búsqueda: EMBASE

ID	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	Operador Boleano	Término	N de articulo
#1	('syphilis/therapy')	AND	maternal	OR	gestational)	AND	penicillin	AND	preterm	155
#2	('syphilis/therapy')	AND	maternal	OR	gestational)	AND	penicillin	AND	congenital	123
#3	Syphilis/therapy'	AND	maternal	OR	gestational	AND	penicillin	AND	abortion	43