



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

**“PREVALENCIA Y DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS
BASADO EN LA PRUEBA INMUNOCROMATOGRÁFICA,
EN LA CIUDAD DE TEHUACÁN; EXPERIENCIA EN UNA
SOLA INSTITUCIÓN”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO, CIRUJANO Y PARTERO

PRESENTA

Massiel Márquez Lara

ASESOR EXPERTO

Dra. Ana Isabel Hernández Blás

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Francisco Lázaro Balderas Gómez

TEHUACÁN, PUEBLA, AGOSTO 2020

DEDICATORIA

Al bosque que me dio raíces: Rosa Isela Lara Mendoza y Porfirio Rubén Márquez Ahuátl; quienes han cuidado y guiado mi crecimiento, y siempre me prometieron que éste sería un viaje increíble, y lo ha sido.

A Gissel, mi hermana, quien ha sido mi compañera incondicional en ésta aventura de crecer, y puso en mí la primera semilla de confianza como médico.

A mis hermanos, que han aplaudido mis éxitos, pero sobre todo me han sostenido en los fracasos.

A mis maestros, por la invaluable transmisión de su conocimiento.

A mí yo a los 7 años; por empezar a creer en que éste momento llegaría, y henos aquí, llegamos.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Francisco Lázaro Balderas Gómez y a la Doctora Ana Isabel Hernández Blas, por su guía, consejos brindados, y su tiempo invertido para poder lograr este objetivo.

A la química Elizabeth Galicia García, con especial cariño, por su incondicional apoyo en la realización de éste trabajo, que me llevó a encontrar en ella a una gran amiga.

Al laboratorio CEDITSA por abrirme sus puertas en pro de la investigación y brindarme la confianza de trabajar dentro de sus instalaciones.

Contenido

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. ANTECEDENTES.....	7
3.1 Antecedentes generales.....	7
3.2 Antecedentes específicos	8
Epidemiología	10
Agente etiológico	18
Microbiología.....	18
Respuesta inmune.....	20
Patogenia	21
Estadios clínicos.....	23
Sífilis e infección por VIH.....	31
Diagnóstico	32
Tratamiento.....	52
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	54
5. OBJETIVOS	55
5.1 Objetivo General	55
5.2 Objetivos específicos.....	55
6. MATERIAL Y MÉTODO	56
9. RESULTADOS.....	58
10. DISCUSIÓN	66
11. CONCLUSIONES.....	70
12. BIBLIOGRAFÍA	72

1. RESUMEN

Antecedentes: La sífilis es un problema de salud pública, que adquiere particular importancia por sus repercusiones económicas, sociales y sanitarias en todo el mundo. Su diagnóstico clínico es considerado un reto para el médico, por lo que es indispensable la adecuada utilización de las pruebas laboratoriales de uso común, con la consiguiente administración oportuna del tratamiento antibiótico. Así mismo, existe una deficiencia de estudios que nos hablen de su prevalencia actual en el estado de Puebla. El objetivo de esta revisión es determinar la prevalencia de sífilis mediante una prueba inmunocromatográfica.

Método: Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo en el que se seleccionaron los pacientes registrados en la base de datos del laboratorio CEDITSA, los cuales acudieron para realizarse prueba de tamizaje para sífilis en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y 31 de diciembre de 2019.

Resultados: Se analizaron 2596 pacientes, la edad promedio se ubicó en 30,83 años, en el que el 75,04% fueron femeninos. Durante todo el periodo evaluado la prevalencia de reactividad fue del 1%. Se encontró una prevalencia de resultados reactivos por edad de 1,91% para >30 años vs 0,22% para ≤30 años. Se observó una prevalencia de resultado reactivo por género de 3,25% para el género masculino vs 0,26% para el femenino. Para el género masculino se observó por grupo de edad diferencias significativas, siendo las prevalencias de 5,26% para >30 años vs 0,70% para ≤30 años.

Conclusiones: La prevalencia encontrada en el laboratorio CEDITSA fue del 1%, siendo los 37 años la edad promedio de pacientes afectados; el género masculino representó la población con mayor prevalencia (3,25%) y en cuanto a edad los mayores de 30 años tienen más probabilidad de presentar un resultado reactivo. Por lo que resulta vital tomar medidas preventivas para reducir la aparición de nuevos casos sobre todo entre hombres jóvenes.

2. INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección sistémica y crónica, exclusiva del ser humano, causada por *Treponema pallidum*, que generalmente se trasmite por contacto sexual, es capaz de atravesar la mucosa, alcanzar vasos linfáticos y sangre, y ocasionar una infección sistémica, pudiendo presentar una amplia gama de manifestaciones clínicas, lo que le confiere la peculiar característica de simular a muchas otras enfermedades, representando un reto diagnóstico para el profesional de la salud.

Actualmente, se mantiene como un problema de salud pública en nuestro país, a pesar de las medidas preventivas que se han implementado para su control. Se ha descrito que los hombres resultan más afectados que las mujeres, con un pico de incidencia entre la tercera y la cuarta década de la vida; sin embargo cobra una mayor importancia cuando el grupo poblacional involucrado son las mujeres embarazadas, por las consecuencias fatales a las que puede llevar. Aunque, es bien sabido, que es una enfermedad de notificación obligatoria en nuestro sistema de salud, las dificultades en su diagnóstico tanto clínico como laboratorial han ocasionado valores sobreestimados en cuanto a su prevalencia. Por lo anterior, ha resurgido el interés en métodos diagnósticos que permitan cumplir con objetivos de identificación y tratamiento oportunos para su erradicación y que a su vez cumplan con las características idóneas para poder aplicarse, sobre todo, en las poblaciones de mayor riesgo y en las que el acceso a métodos diagnósticos de alto costo o requerimiento de mayor infraestructura no sean motivo de obstaculización para realizarse.

Por consiguiente, este estudio pretende dar a conocer la prevalencia de sífilis en nuestra comunidad a lo largo de los últimos 4 años, y a su vez describir el grupo poblacional más afectado, así como el rango de edad que concentra la mayor cantidad de casos positivos, con el objetivo de mostrar el panorama en el que Tehuacán se encuentra parado actualmente, pues existe una deficiencia de estudios que nos hablen de esta problemática, y finalmente contribuir a sentar una base para futuras investigaciones sobre el tema.

3. ANTECEDENTES

3.1 Antecedentes generales

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) tienen efectos profundos en la salud sexual y reproductiva en todo el mundo, pero son una gran carga para los sistemas de salud, especialmente en países en desarrollo, en los que pueden representar hasta un 17% de las pérdidas económicas ⁽¹⁾. La OMS estima que, en 2016, hubo unos 376 millones de nuevas infecciones de transmisión sexual, de las cuales, 6,3 millones correspondieron a casos de sífilis, con una variación en su incidencia en función de la ubicación geográfica, el género y el nivel socioeconómico. En nuestro país es un padecimiento objeto de notificación obligatoria y se han encontrado las mayores tasas de incidencia, entre los grupos poblacionales de 20 a 24 años y de 25 a 44 años; sin embargo pocos estudios han analizado la incidencia actual. Es una enfermedad infecciosa, sistémica y crónica, causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, cuyo único huésped conocido es el ser humano; se han descrito diferentes factores que aumentan el riesgo de contraerla, entre los que destacan el uso de drogas inyectables, tener múltiples parejas sexuales, antecedentes de otras ETS, así como hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Clínicamente se caracteriza por episodios de enfermedad activa, alternados con episodios de latencia, aunque puede manifestarse de numerosas formas, pudiendo simular a muchas otras enfermedades, lo que ha hecho que se le conozca como la gran imitadora. Su agente etiológico posee características biológicas que le confieren poca afinidad a los colorantes comunes e imposibilitan el cultivo en medios de uso común, lo cual ha hecho de las pruebas serológicas el método de elección para su identificación, ofreciendo una elevada sensibilidad y especificidad; tal es el caso de la prueba rápida, la cual tiene la capacidad de obtener resultados utilizando el personal y los recursos disponibles a nivel local lo que facilita la aplicación sistemática en los diferentes niveles de atención médica, contribuyendo a alcanzar los objetivos en materia de salud reproductiva a nivel nacional y mundial ^(2, 3, 5, 10, 12).

3.2 Antecedentes específicos

Aspectos cronológicos

- En el siglo XVI, Jean Fernelius, un maestro parisino cuyo trabajo e intereses se canalizaron hacia el tratamiento con mercurio de la enfermedad, acuñó el término 'lues venera' ('plaga venérea') en su tratado dedicado a la aflicción. Por lo tanto, el término 'sífilis' fue introducido por Girolamo Fracastoro, un poeta y personalidad médica en Verona. Su obra "Syphilis sive Morbus Gallicus" (1530) abarca tres libros y presenta un personaje llamado Syphilus, que era un pastor que lideraba las bandadas del rey Alcithous, un personaje de la mitología griega. En la historia de Fracastoro, Syphilus, enojado con Apolo por reseca los árboles y consumir los manantiales que alimentaban a los rebaños del pastor, prometió no adorar a Apolo, sino a su Rey. Apolo se ofende y maldice a las personas con una enfermedad hidratada llamada sífilis, por el nombre del pastor ⁽⁸⁾.
- Los términos *Lúes* (epidemia en latín), epidemia del placer y enfermedad francesa proceden de una época en que la sífilis era mucho más frecuente que hoy y en la que la posibilidad de tratamiento era ineficiente ⁽⁶⁾.
- Al inicio del siglo XVI se convirtió en un problema crítico para la humanidad, considerándose como un mal innombrable, y que caracterizaba de manera vergonzosa a quien la padecía e incluso la iglesia llegó a considerarla como un castigo divino ⁽⁶⁾.
- Durante los siglos XV y XVI Europa se vio afectada por una epidemia de sífilis que llevó a la muerte a miles de personas, pues no existía ningún tratamiento capaz de curarla, por lo que las plegarias fueron el único recurso de los pacientes ⁽⁶⁾.
- El gran impacto de la epidemia europea fue el motivo de que importantes figuras incursionaran en el estudio de esta enfermedad, por ejemplo *Gerolamo Fracastorus* y *Paracelso*. El primero bautizó la

enfermedad con el nombre de sífilis y recomendó el guavacol y los mercuriales como tratamiento, y el segundo afirmó que madres sifilíticas daban hijos sifilíticos ⁽⁶⁾.

- Fue a partir del año 1500 que los europeos empezaron a ser conscientes de la enfermedad por el drástico aumento de casos que presentó la sífilis en esta época, sin embargo algunas investigaciones plantean que pudo haber sido confundida con la lepra en períodos anteriores ⁽⁶⁾.
- La espiroqueta responsable de la enfermedad fue observada por primera vez el 3 de marzo de 1905 por el zoólogo Fritz Schaudinn, en una muestra recogida por el dermatólogo Erich Hoffman, mientras trabajaban en el Hospital de la Charité de Berlín. Lo denominaron *Spirochaeta pallida*, por su escasa apetencia por los colorantes, y posteriormente fue llamada *Treponema pallidum* ⁽⁷⁾.
- *Wassermann, Neisser y Bruck* desarrollaron por primera vez las serorreacciones de la sífilis en el año de 1906 ⁽⁶⁾.
- Entre 1909 y 1910 *Paul Ehrlich*, utilizó el Salvarsán para el tratamiento de sífilis ⁽⁶⁾.
- En 1911, *Noguchi* cultivó el treponema, y en 1913 se aisló en el sistema nervioso central de un tabético.
- En 1943 se impuso el primer tratamiento con penicilina.
- En 1949, se realizó la prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* por *Nelson y Mayer* ⁽⁶⁾.
- Después de 500 años de existencia, la sífilis mostró un marcado aumento en los países occidentales a partir de 1955 con un incremento del 30 al 85 % por año. Entre los años 1958 y 1960 se observó un descenso en su incidencia, presentándose otro aumento a partir de los años 70 (según datos de la OMS) ⁽⁶⁾.
- En 1998 se dio un paso gigante en el conocimiento de la sífilis al completarse la secuencia genómica de *T. pallidum* ⁽⁷⁾.

Epidemiología

Enfoque global

A nivel mundial, esta enfermedad milenaria comenzó a tener una mayor incidencia en el siglo XXI. En el 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que la incidencia mundial era de 0,4% (12 millones de casos) y la prevalencia del 1% ⁽²⁴⁾. Epidemiológicamente se ha observado que los países en vías de desarrollo son los más afectados por este patógeno (se ha reportado el 90%), debido a la falla de medidas preventivas. En relación con los grupos etarios, tiene su mayor pico de incidencia entre los 15 y los 30 años, y un segundo pico entre la tercera y la cuarta década de la vida, lo cual se relaciona con la actividad sexual; se calcula que los hombres resultan más afectados que las mujeres, a razón de 5.2:1, debido a la mayor incidencia en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). En el caso de la sífilis congénita, en 2011 se reportó a nivel nacional una incidencia de 0.04 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos ^(2, 5). En el año 2012, la OMS estimó que existían 5,6 millones de casos nuevos de sífilis, cuya tasa de incidencia por sexo fue de 1,5 casos por mil mujeres y 1,5 por mil hombres ⁽²⁾. Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU, en el año 2013 se reportó una incidencia en ese país de 4.5 casos por cada 100,000 personas, siendo común la coinfección con el VIH. En países desarrollados como Inglaterra, Francia y Alemania, la incidencia ha aumentado durante los últimos diez años a pesar de los esfuerzos previos para su eliminación, debido a reducciones presupuestarias en los programas de ITS y los sistemas de vigilancia de la salud pública. Además, en Europa occidental, EE. UU. y China, se han observado grandes aumentos en poblaciones clave como los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), mientras que en los países de bajos y medianos ingresos (LMIC), la sífilis se ha mantenido endémica ^(11, 19).

En Reino Unido pasó de 293 a 2 226 casos entre 1998 y 2003; Francia pasó de 37 casos de sífilis en 2000 a 428 en 2003; 96% de los casos se presentó en hombres. En Estados Unidos la tasa de sífilis por 100000 habitantes aumentó de 2.9 casos en 2005 a 5.3 en 2013; en España se registró, en 1999, una tasa de 1.73 casos

por 100000, y para 2012, aumentó a 7.89 casos; finalmente, Canadá reportó de 2001 a 2010 un aumento de 0.9 a 5.2 casos por 100000 habitantes (con un aumento en la relación hombre:mujer de 1.8 a 9.8). En clínicas de infecciones de transmisión sexual (ITS) de España se pasó de 142 casos en 2005 a 565 casos en 2008, con 86% del total concentrado en los hombres ⁽¹⁷⁾.

Otro de los grupos poblacionales de riesgo y en el que se centran muchos de los estudios que nos brindan datos de prevalencia, son las mujeres gestantes debido al impacto epidemiológico que tienen en caso de estar infectadas ⁽²⁶⁾. Del 3% a 15% de las mujeres en edad reproductiva que habitan en países en vías de desarrollo tienen sífilis y aproximadamente el 30% de las mujeres embarazadas con sífilis tendrá un bebe muerto a causa de esta (mortinato por sífilis) y otro 30% tendrá un bebe vivo, pero nacerá con sífilis congénita la cual representa una mortalidad de hasta 50% ⁽⁵⁷⁾. En el año 2012 se estimó que ocurrieron 143.000 muertes fetales tempranas, 62.000 muertes neonatales y 44.000 recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, relacionados con antecedente materno de infección sifilítica ⁽²⁾. En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una nueva estrategia para combatir las infecciones de transmisión sexual (ITS) de 2016 a 2021. La estrategia prioriza la eliminación de la sífilis congénita mediante la implementación de una detección y tratamiento integral entre las mujeres embarazadas, así como en poblaciones específicas, con el objetivo de reducir en un 90% la incidencia a nivel mundial y 50 o menos casos de sífilis congénita por cada 100.000 nacidos vivos en 80% de los países para 2030 ⁽¹⁹⁾. Por otro lado, en los últimos años, la identificación de altas tasas de concurrencia de infección por VIH entre las personas infectadas con sífilis, ha incrementado el interés de comprender y atender dicha coinfección. Se han realizado esfuerzos considerables para eliminar la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis, que hasta la fecha han tenido éxito en cinco países: Cuba, Tailandia, Bielorrusia, Armenia y la República de Moldova ⁽¹⁹⁾.

Como se mencionó con anterioridad uno de los grupos de mayor riesgo de infección es el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres en el cual varios países han reportado un aumento de incidencia de sífilis; en Canadá el

mayor incremento de casos entre los años 2001 a 2010 se dio a expensas de hombres de 30 a 39 años, al pasar de 2.5 casos a 16.2 casos por 100000 habitantes. También los hombres de 25 a 29 años presentaron un gran incremento, de 1.9 a 15.2 casos por 100000 habitantes. En Inglaterra, el diagnóstico de sífilis entre hombres aumentó entre 2003 y 2012 en 61% y en contraste disminuyó 16% entre las mujeres, donde los hombres de 25 a 34 años presentaron la mayor incidencia ⁽¹⁷⁾. Estos grupos específicos de riesgo no son el objetivo de la realización obligatoria de pruebas diagnósticas como lo son las mujeres embarazadas desde su primera visita de atención prenatal, y por lo tanto no se benefician de las pruebas y el tratamiento, además, dichos grupos pueden sufrir un acceso deficiente a la atención médica debido al estigma y la discriminación ⁽¹⁹⁾.

Existe suficiente información que indica que la sífilis ha resurgido en diversos países y regiones alrededor del mundo y los datos disponibles en la actualidad probablemente subestiman la verdadera carga de la sífilis debido a la falta de documentación y el subregistro ^(17, 19).

América Latina

En general, la distribución difiere entre los países de bajos y medianos ingresos (LMIC) y los países de altos ingresos, si bien estos últimos han concentrado epidemias en poblaciones específicas, los países de bajos ingresos todavía tienen tasas endémicas de sífilis entre sus poblaciones generales ⁽¹⁹⁾. Una revisión de las ITS entre mujeres embarazadas informó que la prevalencia fue del 2.6% (intervalo de confianza del 95%: 1.2-3.9) en América Latina. En cuanto a la sífilis gestacional en el 2012 su prevalencia era muy variable de un país a otro, oscilando entre 0,8 y 7,0%, con una cifra estimada de 63 000 infecciones maternas durante el embarazo, que mereció medidas gubernamentales para reducirla, al punto que en 2016, los casos de sífilis congénita se redujeron en la mayoría de las naciones de la región, incluso Cuba reportó su eliminación ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en América Latina y

el Caribe estima que el número de gestantes por año con resultados positivos para sífilis que no reciben tratamiento durante el control prenatal es de aproximadamente 330.000 casos. Bolivia reportó en el año 2004 una prevalencia de sífilis gestacional y congénita de 7,2 y 1,1 %, respectivamente. A su vez Haití alcanzó una prevalencia de sífilis gestacional de 7.6% entre 2004 y 2006, y la tasa de sífilis congénita fue de 7,7 por 1000 nacidos vivos ⁽¹¹⁾.

En un estudio de cohorte de 312 HSH y 89 mujeres transgénero de hombre a mujer en Lima, Perú, la prevalencia de sífilis activa fue del 16,8% entre los HSH y del 6,7% entre las mujeres transgénero, y ambos grupos tuvieron una alta prevalencia de coinfección por VIH. En otro estudio de cohorte de 391 HSH en Río de Janeiro, Brasil, informó una prevalencia del 9,9%.

Un estudio retrospectivo realizado entre 1.150 hombres con infección por VIH en Buenos Aires, Argentina, informó una incidencia de 14,9 casos por 100 pacientes por año. La mayoría de los participantes eran HSH ⁽¹⁹⁾.

En Colombia, se estima que la prevalencia es de 10,3% en mujeres trabajadoras sexuales, con una incidencia de 0,5% y una prevalencia de 2,2% en la población general ⁽²⁴⁾.

En general la incidencia en América que se ha reportado es del 5.06 y 5.33 en mujeres y hombres, respectivamente; tanto a nivel global como continental ⁽¹⁷⁾.

México

En nuestro país la sífilis es un padecimiento objeto de notificación obligatoria; su marco legal es la Ley General de Salud, por lo tanto, la información es recabada por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), lo cual permite sistematizar la información de morbilidad y mortalidad en los distintos niveles de los servicios de salud. La sífilis adquirida tiene las claves A51-A53 de la CIE-10 y es de reporte semanal obligatorio, definido en la NOM017-SSA2-2012 para la vigilancia epidemiológica.

A partir de la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) en el año 2000 se reportó una prevalencia de sífilis del 3.5% en población adulta, siendo el género masculino

quien presentó una mayor seroprevalencia con el 3.53% en relación con el género femenino que presentó un 2.66% (relación de 1.32:1) cifras que se asemejaron a lo encontrado en América y el resto del mundo ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, a partir de 2011, el número de casos nuevos reportados por 100,000 habitantes ha ido en aumento: 2.6, 2.87 y 3.25 durante los años 2011, 2012 y 2013, respectivamente ⁽¹⁷⁾.

Existe un estudio sobre sífilis congénita que utilizó información comprendida entre 1990 y 2009 de la Dirección General de Epidemiología en México el cual encontró un incremento en el número de casos de 16.6% en el periodo entre 2005 y 2009 ⁽¹⁷⁾. Mientras otro estudio que analizó la tendencia de sífilis adquirida en México durante el periodo 2003 a 2013 reportó un incremento anual de 0.08 casos por 100 000 habitantes, al pasar de 2.13 casos en 2003 a 3.25 casos en 2013, aumento que se dio a expensas de la población masculina de grupos de edad entre los 20-24 años y los 25-44 años; a su vez informó que el incremento en la tasa de incidencia no fue homogéneo a lo largo de la República mexicana, sino que las entidades con mayor magnitud en el año 2013 fueron Quintana Roo, Zacatecas, Baja California Sur, Puebla y el Distrito Federal (Figura 1) ⁽¹⁷⁾.

Figura 1. Razón de incidencias de sífilis adquirida en población Masculina, por entidad Federativa. México, 2003-2013

Razón de Incidencia de sífilis adquirida (2013/2003)



AGS (Aguascalientes), BC (Baja California), BCS (Baja California Sur), CAM (Campeche), CHIS (Chiapas), CHI (Chihuahua), COA (Coahuila), COL (Colima), DF (Distrito Federal), DGO (Durango), GTO (Guanajuato), GRO (Guerrero), HGO (Hidalgo), Jal (Jalisco), MEX (México), MICH (Michoacán), MOR (Morelos), NAY (Nayarit), NL (Nuevo León), OAX (Oaxaca), PUE (Puebla), QRO (Querétaro), QR (Quintana Roo), SLP (San Luis Potosí), SIN (Sinaloa), SON (Sonora), TAB (Tabasco), TAM (Tamaulipas), TLAX (Tlaxcala), VER (Veracruz), YUC (Yucatán) y ZAC (Zacatecas)

Figura tomada de: Herrera-Ortiz, A., Uribe-Salas, F. J., Olamendi-Portugal, M., García-Cisneros, S., Conde-Glez, C. J., & Sánchez-Alemán, M. A. (2015). Análisis de la tendencia de sífilis adquirida en México durante el periodo 2003-2013. *salud pública de méxico*, 57, 335-342. (Cita 17)

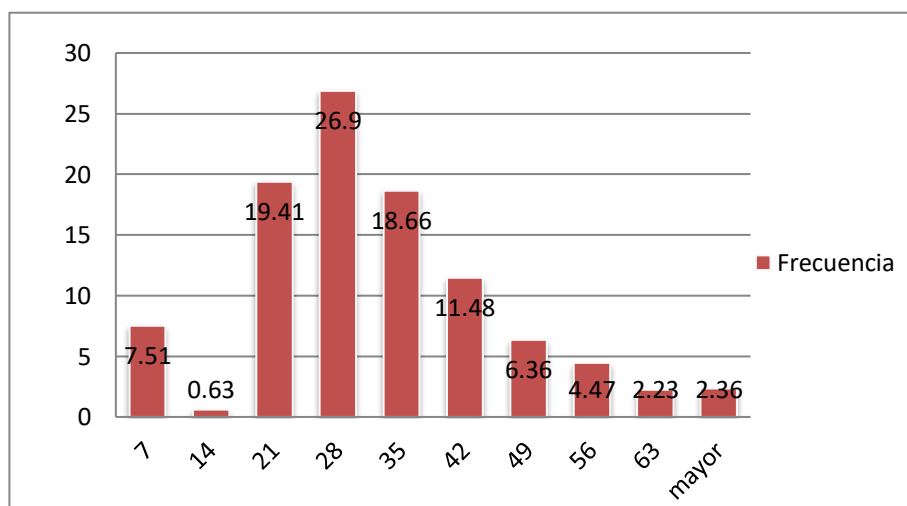
En otro estudio que comprendió de enero de 2001 a diciembre de 2012; en el que se tomaron 51,302 muestras para hacer el análisis de sífilis en grupos de riesgo, el 39.73% del total de muestras tuvieron un resultado positivo (Tabla 1). Los años con mayor cantidad de casos positivos encontrados fueron el 2001 (47.62%), el 2007 (51.27%) y el 2008 (50.56%). En cuanto a los estados de la República Mexicana con mayor incidencia de casos positivos fueron Chiapas (83.57%), Tabasco (82.8%) e Hidalgo (80.35%) (Tabla 2). Respecto a los grupos etarios, el mayormente afectado fue el de 21-28 años (26.90%) (Gráfica 1).

Tabla 1. Número de muestras analizadas por año, positividad, género y media de edad de los casos positivos

Año	Muestras (n)	Resultados positivos (%)	Género		Media de edad
			Masculino (%)	Femenino (%)	
2001	2,291	1,091 (47.62%)	56.11%	43.89%	28.76
2002	1,906	869 (45.59%)	50.60%	49.40%	28.92
2003	5,009	1,608 (32.10%)	45.07%	54.93%	29.9
2004	6,470	2,357 (36.43%)	44.46%	55.54%	29.59
2005	7,928	2,480 (31.28%)	44.78%	55.22%	
2006	7,464	2,825 (37.85%)	44.78%	55.22%	28.96
2007	5,959	3,055 (51.27%)	45.13%	54.87%	27.19
2008	6,218	3,144 (50.56%)	45.69%	54.31%	26.9
2009	4,370	1,643 (37.60%)	54.27%	45.73%	30.42
2010	891	248 (27.83%)	59.18%	40.82%	29.18
2011	1,795	799 (44.51%)	46.06%	53.94%	27.69
2012	1,001	265 (26.47%)	51.27%	48.73%	33.5
TOTAL	51,302	20,384 (39.73%)	47.05%	52.95%	29.08

Tabla tomada de: Vázquez-Campuzano, R., Galnares-Olalde, J. A., Blachman-Braun, R., & Berebichez-Fridman, R. (2014). Doce años de experiencia en el diagnóstico de sífilis en México (período 2001-2012). *Gaceta Médica de México*, 150(s1), 5-10. (Cita 5)

Gráfica 1. Histograma que refleja la frecuencia de casos positivos según el grupo de edad al que pertenecen (período 2001-2012).



Tomada de: Vázquez-Campuzano, R., Galnares-Olalde, J. A., Blachman-Braun, R., & Berebichez-Fridman, R. (2014). Doce años de experiencia en el diagnóstico de sífilis en México (período 2001-2012). *Gaceta Médica de México*, 150(s1), 5-10. (Cita 5)

Tabla 2. Totalidad de muestras analizadas por estado, positividad y distribución acorde con el género de los casos positivos (periodo 2001-2012)

Estado	Muestras (n)	Resultados positivos (%)	Género	
			Masculino %	Femenino %
Aguascalientes	5,194	448 (8.63%)	31.92%	68.08%
Baja California	6,210	1,830 (29.47%)	43.49%	56.51%
Baja California Sur	160	109 (68.13%)	45.83%	54.17%
Campeche	278	194 (69.78%)	73.28%	26.72%
Chiapas	2,021	1,689 (83.57%)	42.70%	57.30%
Chihuahua	3,446	1,581 (45.88%)	37.00%	63.00%
Coahuila	1,480	884 (59.73%)	40.14%	59.86%
Colima	951	680 (71.50%)	54.83%	45.17%
Distrito Federal	1,344	538 (40.03%)	53.79%	46.21%
Durango	813	289 (35.55%)	42.62%	57.38%
Guanajuato	816	501 (61.40%)	72.35%	27.65%
Guerrero	3,408	289 (8.48%)	33.33%	66.67%
Hidalgo	687	552 (80.35%)	89.63%	10.37%
Jalisco	2,679	676 (25.23%)	34.78%	65.22%
Estado de México	941	447 (47.50%)	52.05%	47.95%
Michoacán	1,184	618 (52.20%)	37.29%	62.71%
Morelos	274	145 (52.92%)	52.99%	47.01%
Nayarit	2,818	1,129 (40.06%)	52.00%	48.00%
Nuevo León	0	0 (0.00%)	0.00%	0.00%
Oaxaca	708	453 (63.98%)	61.97%	38.03%
Puebla	3,844	1,121 (29.16%)	65.22%	34.78%
Querétaro	328	236 (71.95%)	42.08%	57.92%
Quintana Roo	906	644 (71.08%)	50.00%	50.00%
San Luis Potosí	3,667	2,111 (57.57%)	45.61%	54.39%
Sinaloa	724	248 (34.25%)	38.89%	61.11%
Sonora	652	448 (68.71%)	30.25%	69.75%
Tabasco	599	496 (82.80%)	40.90%	59.10%
Tamaulipas	648	519 (80.09%)	38.01%	61.99%
Tlaxcala	1,601	477 (29.79%)	42.29%	57.71%
Veracruz	451	347 (76.94%)	41.18%	58.82%
Yucatán	2,061	366 (17.76%)	54.05%	45.95%
Zacatecas	409	319 (78.00%)	34.93%	65.07%
Total	51,302	20,384 (39.73%)	47.60%	52.40%

Tabla tomada de: Vázquez-Campuzano, R., Galnares-Olalde, J. A., Blachman-Braun, R., & Berebichez-Fridman, R. (2014). Doce años de experiencia en el diagnóstico de sífilis en México (periodo 2001-2012). *Gaceta Médica de México*, 150(s1), 5-10. (Cita 5)

Agente etiológico

Microbiología

Treponema pallidum es una espiroqueta Gram negativa, que pertenece a la familia Treponemataceae cuyo único huésped natural conocido es el ser humano ^(15, 26).

Es un microorganismo fino y delicado, que presenta entre 6 y 14 espirales con los extremos afilados, y tiene entre 6 y 15 μm de longitud con 0.2 μm de anchura (figura 2). El citoplasma está rodeado por una membrana citoplásmica trilaminar, la cual a su vez, está circundada por otra delgada capa de peptidoglucanos que proporciona una cierta rigidez estructural. Esta capa está revestida por una membrana externa rica en lípidos y contiene una cantidad escasa de proteínas integrales de membrana. En el espacio entre la pared celular interna y la membrana externa hay seis endoflagelos que rodean al cuerpo celular los cuales le confieren su movilidad, manteniéndole en ambientes viscosos y en los fluidos biológicos ^(15, 26). Al contar con una morfología de onda plana flexible permite penetrar los tejidos y las barreras vasculares en todo el cuerpo, mientras que su aparato de motilidad periplásmica lo impulsa hacia adelante a través de ondulaciones de adelante hacia atrás coordinadas en respuesta a señales quimiotácticas. El invadir tejidos viscerales y musculoesqueléticos profundos, alcanzar y sobrevivir en la piel distal y en los sitios de la mucosa aumenta las oportunidades para la transmisión posterior ⁽¹⁸⁾. Se le considera un microorganismo anaerobio, y para sobrevivir requiere de la humedad suficiente y la presencia de tejidos. Es muy sensible a diversos agentes físicos y químicos, como la desecación, el calor y desinfectantes suaves, por ejemplo, el simple lavado con agua y jabón ⁽¹⁵⁾.

Figura 2. Endoflagelos característicos de la bacteria. Microscopia de barrido (x 10,000). Observación del autor del artículo.

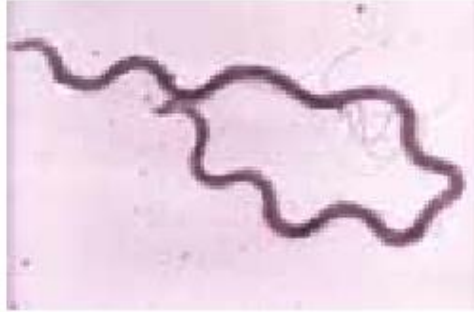


Figura tomada de: Bravo, T. C. (2003). El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 50(2), 82-96. (Cita 15)

Es de los pocos patógenos del hombre que no puede ser cultivado in vitro, aunque se ha logrado una multiplicación limitada en sistemas de cultivo de tejidos del laboratorio, como la cepa Reiter en medios artificiales y se ha hecho crecer cepas virulentas que se pueden mantener en el conejo (figura 3).

Figura 3. Esta microfotografía muestra a *T. pallidum* adherido sobre una célula testicular de conejo, por uno de sus extremos. Microscopia de barrido (x 10,000). Cortesía del Dr. D. M. Musher, Universidad de Texas, EUA.



Figura tomada de: Bravo, T. C. (2003). El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 50(2), 82-96. (Cita 15)

Respuesta inmune

La frágil membrana externa de la espiroqueta carece de lipopolisacárido (LPS), un glucolípido altamente proinflamatorio que se encuentra en las bacterias Gram negativas. Aunque expresa numerosas lipoproteínas capaces de activar macrófagos y células dendríticas (DC) a través de vías de señalización dependientes del receptor tipo Toll (Toll-like [TLR]). La escasez de patrones moleculares asociados a patógenos expuestos a la superficie (PAMP) permite que la bacteria experimente episodios repetidos de diseminación que son poco detectados por la inmunidad innata y también explica la falta de síntomas inflamatorios sistémicos característicos de la enfermedad. La aparición de anticuerpos opsónicos, que promueven la internalización, la muerte y la degradación de las espiroquetas dentro de los fagolisosomas, representa un punto de inflexión en la batalla entre el huésped y el patógeno. Sin embargo, al liberar los lipopéptidos para unirse a los TLR que recubren el interior del fagosoma y los péptidos antigénicos para presentarlos a las células T residentes y reclutadas localmente, el aclaramiento bacteriano y la destrucción se convierten en un arma de doble filo. La respuesta inflamatoria resultante causa daño tisular que da lugar a manifestaciones clínicas. Aunado a esto las espiroquetas que se replican en los tejidos provocan un infiltrado celular inflamatorio complejo y variable caracterizado por la presencia de macrófago, linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ y las células plasmáticas, acompañados de diversos grados de inflamación y proliferación de células endoteliales, donde la producción de IFN- γ por las células T CD4⁺ y CD8⁺ activadas localmente no sólo mejora la capacidad de los macrófagos para internalizar y degradar espiroquetas sino también refuerza la producción de citosinas proinflamatorias, potencialmente perjudiciales para tejido ^(18, 26). En el caso del chancro primario las células CD4⁺ y los macrófagos predominan. En las lesiones de sífilis secundaria se presenta una mayoría de células CD8⁺ (esto resulta sorprendente para un patógeno extracelular). Es importante destacar que las espiroquetas no se eliminan fácilmente con anticuerpos opsónicos; de hecho, durante la sífilis latente secundaria y temprana, las bacterias viables circulan a

pesar de los altos títulos de anticuerpos antitreponémicos. La forma en que la carga de patógenos finalmente disminuye y la aparición de latencia establecida y mantenida es un misterio. Los anticuerpos juegan un papel crítico en la supresión de las cargas de espiroquetas durante la latencia. La IgG en el humano persiste aún en la etapa latente. Sin embargo, la reacción humoral no es por sí sola suficiente para eliminar a este patógeno, la inmunidad celular tiene el papel clave (18, 26).

Patogenia

Es capaz de penetrar en el organismo directamente en las membranas mucosas o ingresan a través de brechas en la piel producidas por la actividad sexual. Los estudios han demostrado que la tasa de ataque de sífilis dentro de los 30 días posteriores a la exposición sexual a alguien con sífilis es del 16% al 30%. Aunque comúnmente se considera una práctica sexual más segura, el sexo oral es una ruta efectiva para la transmisión, de igual forma puede transmitirse congénitamente, cuando las espiroquetas atraviesan la placenta de una mujer infectada e infectan al feto, una forma casi inexistente de transmisión es a través de la sangre transfundida; en cuyo caso la enfermedad se presenta entre 1 y 4 semanas luego de la transfusión con manifestaciones secundarias de sífilis (19, 24).

La unión a las células huésped y la matriz extracelular se considera el paso inicial crucial de la infección. Una vez debajo del epitelio, las espiroquetas se multiplican localmente y se diseminan a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo con distribución en pocas horas a todo el organismo, con lo que cualquier órgano puede ser invadido (18, 24). El periodo de incubación de la sífilis es inversamente proporcional al número de microorganismos inoculados y se ha descrito que no suele ser mayor de seis semanas, con un tiempo de duplicación inusualmente lento de 30 a 33 horas (15, 26). Por tanto la mediana del periodo de incubación en el ser humano, que es de aproximadamente 21 días, indica que la enfermedad adquirida de forma natural se produce con un inóculo promedio de 500 a 1,000 microorganismos infecciosos. El tratamiento subcurativo durante el periodo de incubación puede retrasar la aparición de la lesión primaria, pero no se sabe si

reduce la probabilidad de que aparezca la enfermedad sintomática. El chancro duro aparece en el punto de inoculación y persiste generalmente durante dos a seis semanas, curando espontáneamente después de este periodo, lo cual es logrado gracias a la acción de los macrófagos ⁽¹⁵⁾. En cuanto a las características anatomopatológicas de las lesiones primarias se ha observado infiltración perivascular por linfocitos (CD8+ y CD4+), células plasmáticas y macrófagos, con proliferación de las células endoteliales capilares y obliteración posterior de las luces de los vasos sanguíneos más pequeños. A las pocas horas de la inoculación, y durante la evolución de la etapa primaria, la espiroqueta comienza a diseminarse con el consecuente depósito en una amplia variedad de tejidos, por lo que es en esta etapa cuando podrá demostrarse su presencia en dichos sitios de depósito y en sangre, es así como da inicio la fase secundaria de la sífilis, considerándose entonces un estadio diseminado y representando el estadio clínico más florido de la infección ^(15, 16, 24). Las características histopatológicas de las lesiones cutáneas maculopapulosas en la etapa secundaria son: hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en la dermis papilar y presencia de polimorfonucleares en la dermis superficial y de infiltración perivascular por monocitos, células plasmáticas y linfocitos en la dermis más profunda; ⁽²³⁾ dichas lesiones aparecen a las seis u ocho semanas de la curación del chancro (figura 4) ⁽¹⁵⁾.

La invasión del sistema nervioso central se produce durante las primeras semanas o meses de la infección, y las alteraciones en el LCR se demuestran hasta en el 40% de los pacientes durante la fase secundaria; la hepatitis clínica y la glomerulonefritis membranosa con depósito de inmunocomplejos son manifestaciones relativamente infrecuentes pero bien establecidas de esta etapa; las pruebas de función hepática pueden estar alteradas hasta en el 25% de los pacientes, y el 85% presenta linfadenopatía generalizada no dolorosa. Las lesiones secundarias remiten al cabo de 2 a 6 semanas y la infección entra en la fase de latencia, que sólo se puede diagnosticar mediante pruebas serológicas ⁽²³⁾. Una tercera parte de los pacientes que se encuentran en esta etapa y que no reciben tratamiento pueden desarrollar sífilis terciaria; sin embargo, estos casos

son los menos ya que gracias al tratamiento específico en las etapas previas de la enfermedad se han eliminado casi todos casos de sífilis terciaria, a excepción de los casos esporádicos de neurosífilis en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las lesiones terciarias están producidas por endarteritis obliterativa de los vasos de pequeño calibre, con afectación habitual de la vasa vasorum de la aorta ascendente y, con menos frecuencia, de la vasculatura del SNC ⁽¹⁵⁾.

Figura 4. Las lesiones papuloescamosas palmoplantares son características de la sífilis secundaria. Observación del autor de la imagen.



Imagen tomada de: Bravo, T. C. (2003). El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 50(2), 82-96. (Cita 15)

Estadios clínicos

La sífilis se caracteriza por presentar diferentes fases de la enfermedad las cuales pueden ser divididas inicialmente en etapas tempranas (primaria y secundaria) y tardías. Las etapas reflejan el periodo infeccioso, considerándose a la etapa temprana como estadio infeccioso y a la fase tardía como no transmisible ⁽²⁸⁾.

Sífilis primaria

El período de incubación es generalmente de tres semanas, pudiendo abarcar desde 9 a 90 días, luego de lo cual aparece la primera lesión en la piel, denominada “lesión primaria” o “chancro”, con lo que da inicio esta etapa, describiéndose como una lesión rica en treponemas, situada en el lugar de la inoculación, los cuales por orden de frecuencia son los genitales externos (vagina o pene), seguidos del cuello uterino, la boca y el ano, pudiendo presentarse de manera única o múltiple; y persistiendo durante dos a seis semanas, periodo después del cual desaparece de manera espontánea sin dejar lesión residual. Se caracteriza por ser de base limpia e indurada, no exudativa y ser poco o nada doloroso. A su vez la lesión primaria se acompaña de una linfadenopatía regional que involucra un ganglio linfático agrandado y no supurativo el cual recibe el nombre de “bubón” y persiste algunos días más después de la desaparición espontánea del chancro. Es a través de éste tipo de lesiones donde las espiroquetas son fácilmente demostrables en el examen de microscopía de campo oscuro revelando treponemas ondulantes y descartando con éste hallazgo otros diagnósticos diferenciales que podrían considerarse al observar las lesiones primarias, como son herpes genital o cancroide (14, 15, 24, 42, 44).

Sífilis secundaria

Empieza entre 2 y 12 semanas después de la aparición del chancro, las manifestaciones suelen ser difusas y simétricas acompañadas de linfadenopatía generalizada no dolorosa. Se caracteriza por manifestaciones parenquimatosas, constitucionales y mucocutáneas. La manifestación cutánea que se presenta con mayor frecuencia es el exantema que consiste en lesiones denominadas sífilides las cuales pueden presentarse en forma de mácula, pápula, papulo-escama y, ocasionalmente pústula y que van a persistir hasta por 8 semanas; son capaces de afectar cualquier superficie del cuerpo, aunque cuando se encuentran en palmas y plantas sugieren el diagnóstico (14, 15, 16, 23, 24). Las máculas rojo pálido

tienen un diámetro entre 5-10 mm, son delimitadas y no pruriginosas, y se distribuyen en el tronco y la parte proximal de las extremidades (figura 5). Al cabo de varios días o semanas, aparecen pápulas de color rojo de 3-10 mm de diámetro, pudiendo acompañarse de diminutas lesiones denominadas sífilides foliculares que afectan a los folículos pilosos y pueden producir alopecia areata en parches hasta en el 5% de los casos. La endarteritis obliterante y la isquemia progresivas causan la descamación superficial de las pápulas, sífilides papuloescamosas y, finalmente, la necrosis central en las sífilides pustulosas, propia de la llamada sífilis secundaria maligna. En las zonas corporales intertriginosas, más calientes y húmedas (zona perianal, la vulva, el escroto, la parte interna de los muslos, las axilas) las pápulas pueden aumentar de tamaño y erosionarse dando lugar a lesiones amplias, húmedas, rosadas o grisáceas y de gran capacidad infecciosa denominadas condilomas planos (figura 6), que se observan en el 10% de los pacientes y son especialmente frecuentes durante las recidivas ⁽²³⁾.

Figura 5. Sífilides papulares muy frecuentes en la lúes secundaria. Este paciente presentó anorexia, ronquera, artralgias y fiebre leve.



Imagen tomada de: Bravo, T. C. (2003). Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM*, 46(6), 236-242. (Cita 23)

Figura 6. Condilomas planos de la región genitoanal macerados y con olor fétido, generalmente poseen una gran cantidad de espiroquetas y son más infecciosas que otras lesiones secas.



Imagen tomada de: Bravo, T. C. (2003). Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM*, 46(6), 236-242. (Cita 23)

En las mucosas pueden presentarse erosiones que reciben el nombre de “placas mucosas” y afectan del 10 al 15% de los pacientes; tienen una coloración grisácea, son indoloras y están rodeadas de una zona rojiza, pudiendo involucrar labios, mucosa bucal, lengua, paladar, faringe, vulva y vagina, glande o zona interna del prepucio ^(15, 23, 24).

La sintomatología sistémica, durante ésta etapa, consiste en febrícula (5 a 8%), faringitis (15 a 30%), anorexia (2 a 10%), pérdida de peso (2 a 20%), cefalea (10%), meningitis aguda (1 a 2%), artralgias y linfadenopatías generalizadas no dolorosas (85%). La afectación del sistema nervioso central se manifestará con cefalea y meningismo; en el riñón con glomerulonefritis y síndrome nefrótico, y con menor frecuencia el involucramiento de otros órganos presentando hepatitis, neuropatía, uveítis, gastritis hipertrófica, proctitis, colitis ulcerosa, artritis y periostitis.

Es durante esta etapa donde todas las pruebas serológicas son reactivas, y un resultado negativo excluye la posibilidad de sífilis en el paciente con lesiones mucocutáneas compatibles ^(16, 23, 24).

Sífilis latente

Esta etapa se caracteriza por la ausencia de manifestaciones clínicas, sin embargo no involucra la ausencia de progresión de la enfermedad. Durante esta etapa las pruebas antitreponémicas específicas son positivas, sin embargo la transmisión sexual es poco probable ⁽⁸⁾. Se divide en dos etapas, basadas en una aproximación del tiempo de infección. Durante el primer año después de la infección, se considera que los pacientes tienen sífilis latente temprana; mientras que la sífilis latente tardía se define como infección asintomática de más de un año o duración desconocida ⁽¹⁶⁾.

Dada la ausencia de signos y síntomas durante esta etapa, el diagnóstico depende de las pruebas laboratoriales. En la práctica, es prudente pedir una prueba no treponémica y una prueba treponémica para garantizar la mejor probabilidad de obtener confirmación serológica. Esta etapa tiene su fin cuando se

administra una terapia antibiótica curativa o cuando se desarrollan manifestaciones de enfermedad terciaria ^(16, 42).

Sífilis terciaria

Debido al avance que significó el inicio de la era antibiótica, actualmente se observan rara vez manifestaciones tardías de la sífilis; pero en estudios históricos se hace mención que antes de ésta era, aproximadamente un tercio de las personas con infección latente desarrollaban sífilis terciaria ⁽¹⁶⁾. Se caracteriza por ser lentamente progresiva pudiendo afectar a cualquier órgano y producir enfermedad clínica, en ~ 40% de los pacientes infectados que no son tratados, hasta 20-40 años después de la primo-infección. Se divide en sífilis gomata (15 % de los pacientes); cardiovascular (10%) y complicaciones neurológicas tardías (7%) ^(53, 55).

Goma. Es una lesión localizada, granulomatosa y benigna que generalmente aparece 15 años después de la primoinfección, sin embargo puede aparecer hasta 40 años después. Es capaz de afectar cualquier órgano, pero lo más frecuente es la localización cutánea (nódulos profundos, nódulos granulomatosos con necrosis central variable) y ósea (provocar fracturas, afectación articular) y presentarse de manera única o múltiple, pudiendo comprometer el hígado, el corazón, el cerebro, el estómago y el tracto respiratorio superior. Las lesiones rara vez sanan espontáneamente, pero se resuelven rápidamente con la terapia antibiótica adecuada. A menos que afecten a un órgano crítico ^(16, 53). *T. pallidum* puede identificarse ocasionalmente en este tipo de lesiones.

La sífilis cardiovascular. Se presenta después de 15 a 30 años de la primoinfección, caracterizándose por una endoarteritis obliterante que afecta a la *vasa vasorum* de la aorta y conlleva a necrosis de la capa media, con destrucción del tejido elástico, aortitis y formación de un aneurisma, típicamente, la aortitis involucra la aorta ascendente; y en la mayoría de los casos, es sencilla y asintomática. Las complicaciones ocurren en aproximadamente el 10% de las personas, la más común es la insuficiencia aórtica. Otras complicaciones son la

estenosis ostial coronaria y el aneurisma sacular. Recientemente, los métodos de PCR han detectado el ADN de *T. pallidum* en un aneurisma aórtico, lo que confirma que el daño resulta de la infección real de la aorta ^(16, 53).

Complicaciones neurológicas tardías. Dentro de los 5 a 10 años de la infección inicial no tratada, la invasión temprana del SNC puede progresar a sífilis meningovascular, con complicaciones debido a un accidente cerebrovascular. Antes de este evento, las personas pueden experimentar vértigo, insomnio y cambios de personalidad; estos síntomas son seguidos por afectación arterial que puede ser generalizada o focal. La pérdida de conciencia y las convulsiones también pueden estar presentes ⁽¹⁶⁾.

Neurosífilis

Clásicamente, las complicaciones neurológicas se han asociado con la enfermedad terciaria, pero estudios han demostrado que la penetración del sistema nervioso central (SNC) puede ocurrir en cualquier momento de la infección, con manifestaciones variadas desde un cuadro asintomático hasta una parálisis general por compromiso extenso del SNC ^(16, 53, 55). Se define por el aumento de los niveles de proteínas y leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o una prueba reactiva CSF-VDRL (Laboratorio de investigación de enfermedades venéreas) pudiendo detectarse a veces tan pronto después de la invasión del SNC que la pleocitosis y otras anormalidades del LCR pueden no haber aparecido todavía ⁽¹⁶⁾. La fase temprana puede presentarse como asintomática, aún con alteraciones en el LCR, sin embargo si aparece sintomatología los datos más comunes son fiebre, cefalea, náuseas, vómitos y rigidez en el cuello. La afectación del nervio craneal puede provocar trastornos visuales, que representan la manifestación más común de la neurosífilis, los cuales incluyen visión borrosa, ojos rojos, fotofobia, disminución de la agudeza visual; seguidas en frecuencia de pérdida auditiva y debilidad facial ^(16, 42, 53).

Suele presentarse coexistencia de afectación meningovascular y parenquimatosa. En las formas meningovasculares se produce afectación isquémica en cerebro o

médula. En la afectación parenquimatosa puede haber afección neuronal cortical denominada paresia general, con deterioro de las funciones cognitivas, pero también puede presentarse como tabes dorsal, dando como resultado el desarrollo de una marcha atáxica ⁽⁵³⁾.

Las indicaciones para el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en las pautas de tratamiento de la CDC incluyen hallazgos neurológicos (incluidos los hallazgos auditivos); anomalías oculares (incluida pérdida visual, uveítis); enfermedad terciaria (p. ej., demencia, enfermedad aórtica, encía); y fracaso del tratamiento (falta de disminución de 4 veces a los 6 meses [temprano], 12 [tardío o infectado con VIH temprano] o 24 [tardío infectado con VIH]) ⁽⁴²⁾.

Sífilis congénita

T. pallidum se puede transmitir del torrente sanguíneo de la mujer infectada a su feto en desarrollo, conduciendo a la infección fetal en al menos dos tercios de los casos, la infección se puede desarrollar en cualquier momento durante el embarazo, aunque el riesgo de infección fetal es mucho mayor durante el estadio temprano de la infección materna como resultado de la inmunidad adquirida, donde puede alcanzar hasta el 80% a diferencia de las etapas posteriores, en las cuales la tasa de transmisión disminuye considerablemente. La transmisión al feto normalmente toma lugar entre las semanas 16 y 28 del embarazo. Es importante mencionar que el curso de la infección materna no parece alterarse con la gestación ^(16, 28, 57). El tratamiento de la madre con antibióticos durante los primeros dos trimestres suele ser suficiente para prevenir resultados negativos, pero el tratamiento posterior o la falta de tratamiento se asocia con pronósticos devastadores en la mayoría de los casos, dependientes de la respuesta inmune del feto, incluidos el aborto espontáneo, la muerte fetal, el parto prematuro, el bajo peso al nacer, la muerte neonatal e infantil y las enfermedades congénitas en los recién nacidos. Así mismo la hemorragia pulmonar, la infección bacteriana secundaria y la hepatitis grave causan la muerte de aproximadamente el 4% de los recién nacidos infectados poco después del parto ^(4, 16, 28, 36, 57).

Al igual que la enfermedad en adultos, se divide en etapas: temprana (menos de dos años) y tardía donde las características de la sífilis congénita están presentes después de 2 años de vida. Las manifestaciones tempranas son infecciosas y se asemejan a síntomas graves de sífilis secundaria en adultos; por lo general, se vuelven aparentes 2 a 10 semanas después del parto. El primer síntoma observado en hasta el 50% de los recién nacidos con sífilis congénita es el "resoplido". La invasión en la mucosa nasal causa rinitis persistente con una secreción blanquecina que a veces se tiñe de sangre. Puede invadir aún más los huesos y el cartílago de la nariz y el paladar, lo que lleva a la destrucción de las encías más adelante en la vida. Los bebés con sífilis congénita temprana comúnmente tienen lesiones cutáneas que se parecen a las de la enfermedad secundaria del adulto, a veces acompañadas de descamación de la piel de las palmas y las plantas, condilomas lata y parches mucosos. Otra evidencia de infección incluye anemia, hepatoesplenomegalia, afectación renal e ictericia. La osteocondritis de los huesos largos puede provocar dolor y falta de movimiento de las extremidades superiores e inferiores (seudoparálisis de Parrot); las radiografías de los huesos largos pueden ser útiles para establecer el diagnóstico (16, 28, 37). Las manifestaciones ocurren después de dos años de vida. Entre las edades de 5 y 25 años, la queratitis intersticial puede causar daño a la córnea y al iris, y la sordera del octavo nervio puede ser evidente. También se pueden presentar neurosífilis asintomática y sintomática, artropatía, derrames bilaterales de rodillas y codos (articulaciones de Clutton) y periostitis gomatososa del paladar y el tabique nasal. Muchas de estas manifestaciones progresan a pesar del tratamiento. Los dientes de Hutchinson, incisivos superiores con muescas en forma de clavija, son otro estigma tardío característico de la sífilis congénita. También pueden ocurrir otras deformidades de los dientes, nariz ensillada y tibias en sable (16).

La detección prenatal se realiza mediante una prueba no treponémica (VDRL o RPR), las cuales son seguidas por pruebas treponémicas confirmatorias más específicas (TPHA, FTA-ABS, MHA-TP) y varios ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. Recientemente ha habido interés por la implementación de

pruebas en el punto de atención (POC) para permitir la identificación oportuna con el siguiente manejo de la sífilis materna previniendo la transmisión al producto ^(36, 37). La gravedad de los resultados de una infección congénita y la naturaleza tratable de la sífilis han dado lugar a las recomendaciones generalizadas para la detección temprana en todas las mujeres embarazadas; ésta detección cuenta con algunas dificultades, sobre todo en países en desarrollo donde las mujeres embarazadas no siempre tienen acceso a los controles prenatales, o no se busca la atención médica ante la aparición de lesiones pues a menudo cursan sin dolor o al no ser notarias en caso de encontrarse dentro de la vagina o cuello uterino. Lo anterior obliga a la creación de nuevas estrategias dentro de los algoritmos diagnósticos que permitan la detección de madres infectadas de una manera más rápida, así como de la mejora del sistema de vigilancia y reporte de la infección. ^(4, 28, 36, 37, 57).

Sífilis e infección por VIH

La sífilis es un marcador de la conducta sexual de riesgo y es de interés en pacientes con VIH - como un marcador de relaciones sexuales sin protección en esta población y a su vez es también de interés en pacientes sin VIH — para evaluar el riesgo de infección posterior por este. Motivo por el cual se ha considerado de importancia en este grupo poblacional ya que al contar con la presencia de úlceras dentro de su evolución clínica facilita la transmisión sexual del VIH porque las barreras epiteliales y mucosas están interrumpidas. Varios estudios han corroborado el efecto negativo de la sífilis sobre la infección por VIH; durante la infección por *T. pallidum* aumenta la carga viral, encontrándose un aumento en los niveles plasmáticos de ARN del VIH, y el recuento de células CD4 disminuye transitoriamente; estos niveles vuelven a los niveles de pre sífilis o mejoran después del tratamiento de ésta, describiéndose un mayor riesgo de transmisión y adquisición del VIH durante la infección por sífilis ^(20, 44). Del mismo modo, el VIH tiene un impacto en el curso clínico de la infección por *T. pallidum*, mostrando una rápida progresión a fases más avanzadas y un mayor riesgo de

fracaso del tratamiento y de las complicaciones neurológicas en pacientes coinfectados. En cuanto a las mujeres gestantes, los estudios observacionales sugieren que los bebés nacidos de mujeres embarazadas con infección simultánea por el VIH y sífilis tienen el doble de riesgo de ser infectados por VIH en comparación con los bebés de madres infectadas solo con el VIH ⁽³²⁾. Es importante mencionar que la interpretación de la serología de la sífilis es idéntica en caso de coinfección con VIH, aunque se puede observar un incremento de los falsos positivos y del fenómeno prozona ⁽¹⁴⁾.

Lo anterior señala la importancia de un programa de vigilancia para la infección por sífilis en pacientes infectados por el VIH ⁽²⁰⁾.

Diagnóstico

No se cuenta con una prueba laboratorial que por sí sola sea capaz de diagnosticar la infección con exactitud, por lo que el diagnóstico debe basarse en un método que integre un alto índice de sospecha clínica, los antecedentes epidemiológicos y pruebas de laboratorio. Al ser una enfermedad que cursa con una amplia gama de manifestaciones clínicas, el profesional de la salud debe contar con el conocimiento necesario para identificar sus diversas formas de presentación ya que la sensibilidad y especificidad de algunas de las pruebas varían según la etapa de la enfermedad ^(40, 56, 58).

Es importante mencionar que a pesar de contar con un resultado reactivo en una prueba para sífilis acompañado de sintomatología característica, con lo que el diagnóstico sería altamente sugestivo, la Organización Mundial de la Salud establece claramente que para llegar al diagnóstico es necesaria la realización de una prueba no treponémica seguida de una prueba treponémica que confirme el resultado. ^(24, 42, 51, 58).

Tanto las pruebas treponémicas como las no treponémicas requieren de acceso a materiales, reactivos y equipos apropiados, así como de técnicos debidamente capacitados para su realización, los laboratorios que cuentan con estas características son limitados o inexistentes en muchas regiones de nuestro país.

Esto supone un problema a la hora de garantizar el acceso universal a las pruebas para sífilis, puesto que la mayor parte de los pacientes son atendidos en establecimientos de salud de primer nivel que no cuentan con un laboratorio capaz de realizarlas ⁽⁵⁸⁾.

Técnicas directas

Examen microscópico de campo oscuro

Es el método diagnóstico más rápido y directo en la fase primaria, secundaria y congénita precoz. Se considera la prueba de elección para evaluar las lesiones cutáneas húmedas presentes en sífilis primaria (chancros), los condilomas planos de la sífilis secundaria y lesiones mucosas, pues como se ha mencionado, dichas lesiones contienen una gran cantidad de espiroquetas. El procedimiento consiste en limpiar, la superficie de la lesión ulcerada, con solución salina y raspar suavemente con una gasa seca, con cuidado de no inducir hemorragia; se exprime la lesión para que expulse un trasudado seroso y se prosigue a colocar una gota de la muestra en la superficie de un portaobjetos; la preparación se examina de manera inmediata con técnica de campo oscuro, ya que las espiroquetas son tan delgadas que no se pueden observar en un campo normal del microscopio de luz, debiendo ser analizada por parte de un observador experimentado. La identificación de un único microorganismo móvil característico, es suficiente para el diagnóstico; el cual aparecerá moviéndose en espiral con una ondulación sobre su punto medio, movimiento característico en tirabuzón. Es importante mencionar que una prueba negativa no excluye el diagnóstico de sífilis, porque para lograr la visualización es necesario que en el exudado haya al menos 104 treponemas y varios factores podrían contribuir a su alteración, por lo que es importante que durante el interrogatorio se cuestione acerca del uso de antisépticos tópicos o de algún lavado previo que pudiera llevar a un resultado no confiable. Por lo que antes de considerar un resultado como negativo lo ideal sería repetir a los tres días ^(15, 24, 25).

Por lo anterior podemos inferir que es una técnica laboriosa, que si bien es de utilidad en lesiones cutáneas exudativas o en mucosas, pierde su valor cuando se trata de muestras sanguíneas, lesiones no exudativas o muestras originadas de la región anal u oral. Además, es una prueba cuya sensibilidad depende del observador y muchos centros carecen de la infraestructura y los recursos para realizarla ^(15, 22).

Inmunofluorescencia directa (IFD-TP/ DFA-TP)

Esta prueba consiste en la identificación de *T. pallidum* mediante la adición de anticuerpos monoclonales o policlonales fluorescentes dirigidos contra la espiroqueta en los frotis de lesiones sospechosas, exudados o secreciones. Una vez fijada la muestra con acetona o metanol es observada a través de un microscopio de fluorescencia, equipado con un condensador de campo oscuro y con lámpara para iluminación de fluorescencia y el resultado es informado como; treponemas inmunológicamente específicos. Su sensibilidad es similar a la de la microscopía de campo oscuro, sin embargo su especificidad es superior. ^(15, 24, 25, 57).

Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)

Es una técnica molecular que consiste en detectar ADN de *T. pallidum* a través de lesiones erosivas o húmedas en piel o mucosas, que tiene su utilidad en el diagnóstico de la fase muy temprana de las formas primarias de sífilis, previas a la seroconversión; en el diagnóstico de sífilis congénita debido a que 60 % de los niños infectados son asintomáticos al nacer o presentan signos leves e inespecíficos; y en la identificación rápida de sífilis tardía, en cuyo caso muchas de las ocasiones el diagnóstico representa una dificultad; así mismo es de utilidad para detectar infección persistente en individuos que han recibido tratamiento ineficaz, además su tiempo de reacción es corto, su rendimiento es bueno y la amplificación del ADN específico de *T. pallidum* permite eliminar los falsos

positivos (4, 21, 22, 24, 29). Como podemos ver su utilidad ante el diagnóstico oportuno, la tipificación de las cepas y la evaluación de la resistencia antimicrobiana la posicionan como un prueba con grandes ventajas, sin embargo ofrece muy baja sensibilidad en sangre o suero, por lo que no es útil para el diagnóstico en pacientes sin el tipo de lesiones antes mencionadas y tampoco nos permiten monitorizar la infección, además, a pesar de que su distribución actualmente disponible rutinariamente en países de ingresos altos, ésta es limitada en la mayoría de los laboratorios en nuestro país y su costo es elevado en comparación a otras técnicas (4, 22, 55).

Inoculación de animales

A este método, se le denomina RIT (del inglés rabbit infectivity test) y consiste en la inoculación de *T. pallidum* en los testículos de un conejo; es la prueba de referencia que determina la sensibilidad y la especificidad de las otras pruebas para el diagnóstico. Sin embargo es un método que no se utiliza de rutina porque requiere de disponibilidad de animales, de un tiempo prolongado para su análisis, es de elevado costo y requiere de técnicas de mayor dificultad, por lo que resulta impracticable en el laboratorio clínico (24, 55).

Demostración de *T. pallidum* en tejido

Con frecuencia es necesario demostrar la presencia de *T. pallidum* en tejido, cuando las características clínicas o anatomopatológicas sugieren el diagnóstico de sífilis. Aunque el microorganismo se puede observar en el tejido con las tinciones de plata apropiadas, este resultado debe ser interpretado con precaución debido a que es frecuente la presencia de factores que simulan *T. pallidum*. Los treponemas pueden diagnosticarse con mayor fiabilidad mediante métodos de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica con anticuerpos específicos mono o policlonales (15).

La escasa distribución en la mayoría de los laboratorios, su mayor grado de complejidad para la realización de las pruebas directas para la detección de *T. pallidum*, hacen que las técnicas serológicas continúen siendo, hoy en día, la principal herramienta empleada para el diagnóstico y el cribado de la sífilis. Estas técnicas, a pesar de sus limitaciones, ofrecen una elevada sensibilidad y especificidad, y son baratas e inocuas para el paciente, al requerir únicamente una muestra de sangre para su realización. Por consiguiente el conocimiento de las características, ventajas y limitaciones diagnósticas que tienen estas pruebas es fundamental para los médicos, pues la sensibilidad y especificidad de las pruebas varían según la etapa de la enfermedad pudiendo condicionar errores durante el diagnóstico o la valoración de respuesta al tratamiento ^(22, 12).

Pruebas serológicas

En la etapa primaria de la sífilis se producen anticuerpos IgM (75%) e IgG (25%), luego la segunda permanece más elevada, aunque la IgM persiste después de la resolución del cuadro clínico. Tales anticuerpos se dirigen contra dos antígenos diferentes:

- Los no treponémicos, antiguamente denominados reaginas, lo hacen contra el complejo antigénico cardiolipina-lecitina-colesterol (anticuerpo antilípido “reagínico”) y son identificados por pruebas no treponémicas ^(14, 15).
- Los treponémicos son específicos contra los determinantes antigénicos del *Treponema pallidum* (anticuerpo antitreponémico específico) y son detectados por pruebas treponémicas.

Estas pruebas tienen un periodo de ventana variable, el cual hace referencia al periodo de tiempo que transcurre desde la infección hasta que éstas son capaces de identificar los anticuerpos, en general se vuelven reactivas pasadas las 2-3 semanas, y la especificidad varía según los diferentes estadios de evolución de la enfermedad. El periodo de ventana de la RPR y VDRL oscila entre 10 a 14 días después de la aparición del chancro duro. El ELISA es más precoz, alrededor de 5

días después de la presentación de dicha lesión, la FTA-Abs entre 5 a 7 días, y la MHA-TP de 7 a 10 días ^(14, 47).

Pruebas no treponémicas

Se basan en antígenos compuestos de soluciones alcohólicas con cantidades determinadas de cardiolipina, colesterol y lecitina; detectan anticuerpos no treponémicos de tipo inmunoglobulina M (IgM) y G (IgG) los cuales son producidos en respuesta a sustancias liberadas por células lesionadas en el curso de la infección así como lípidos de la superficie celular del treponema, o liberado de la célula huésped. Su principal uso es como pruebas diagnósticas de tamizaje y seguimiento del tratamiento ⁽⁵⁷⁾. Dentro de este grupo encontramos a: VDRL (Venereal Research Disease Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin) que puede automatizarse (ART), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test/ prueba sérica con azul de toluidina sin calentar),USR (Unheated Serum Reagin/ prueba sérica reagínica sin calentamiento), RST (prueba de detección de reaginas) y ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay). Cuentan con las ventajas de que son fáciles de efectuar, su sensibilidad y especificidad, aunque variables, son aceptables de acuerdo con el estadio clínico de la enfermedad. La desventaja que presentan es que tienen una baja sensibilidad en la etapa primaria temprana, y por su inespecificidad pueden presentar resultados falsamente reactivos, además para su realización se requiere de un laboratorio con personal entrenado y con el material específico para cada una de ellas ^(9, 14, 15, 57). La presencia de falsos positivos puede explicarse porque el antígeno calecol existe en otros tejidos, dando positividad en personas sin infección treponémica, a títulos bajos de 1:8 o menos, obtenidos en cerca del 1% de los pacientes examinados (falsos-positivos) (Tabla 3). A su vez, presentan falsos negativos en el período de ventana, inmunodeficiencias de causas diversas, en las fases muy tardías de la enfermedad y en fenómeno de prozona, el cual consiste en que una prueba no treponémica, resulta falsamente negativa, como consecuencia de que los anticuerpos circulan en exceso, están incompletos o bloquean la reacción antígeno-anticuerpo,

reduciendo artificialmente los títulos, ocurriendo entre 1 y 2% de la sífilis secundaria, aunque puede llegar hasta el 10% en pacientes con VIH (14, 15, 23, 42, 54). La evolución natural de los títulos de anticuerpos es variable (Tabla 4), describe una curva que llega a su acmé durante el secundarismo, y va disminuyendo en la sífilis latente tardía; eso explica los resultados altamente variables, incluso algunos falsos negativos, que pueden ser observados en las fases tardías. En un paciente con prueba no-treponémica falsamente positiva, la sífilis se excluye por la negatividad de la prueba treponémica (14, 23).

Tabla 3. Causas de falsos positivos en las pruebas serológicas no treponémicas para sífilis.

Causa	Incidencia de reacciones falsamente positivas % *
Reacción falsamente positiva aguda (< 6 meses)	
Infección viral o vacunación reciente	1-2
Herpes genital	4-4
Infección por VIH	1-4
Infección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-2
Paludismo	11
Consumo de drogas por vía parenteral	20-25
Reacción falsamente positiva crónica (≥ 6 meses)	
Envejecimiento	9-11
Trastornos autoinmunitarios	1-20
Lupus eritematoso sistémico	11-20
Artritis reumatoide	5
Consumo de drogas por vía parenteral	20-25

*Datos tomados de diversas publicaciones

Tabla tomada y modificada de: Bravo, T. C. (2003). Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. Rev Fac Med UNAM, 46(6), 236-242. (Cita: 23)

RPR

Consiste en una prueba que detecta de manera rápida la presencia de reagina en el suero. La muestra se mezcla con una suspensión que posee cardiolipina, lecitina y colesterol en partículas de carbón, en caso de observarse pequeños grumos negros (floculación) esta se considerará positiva reportándose como reactiva y deberá diluirse seriadamente para realizar la titulación, reportando la dilución más alta que presente reacción. Estas diluciones aumentarán o disminuirán con el tiempo y en relación a la evolución de la infección y su respuesta al tratamiento considerando como significativo un cambio de 4 veces en el título (1: 2 a 1: 8 o 1:64 a 1:16) ^(24, 42). Tiene mayor sensibilidad en la etapa primaria y en el resto de la enfermedad es semejante a VDRL ⁽¹⁴⁾. Las causas de falsos positivos son los mismos que para VDRL y los falsos negativos se producen por errores técnicos ⁽²⁴⁾.

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory test)

Es una técnica de floculación que detecta anticuerpos antitreponémicos inespecíficos de tipo IgM e IgG; consiste en la inactivación del suero del paciente a 56 °C por 30 minutos (inactivación del complemento) y en caso de que la muestra sea líquido cefalorraquídeo sólo se debe centrifugar; luego la muestra se mezcla con un antígeno, que consiste en una solución salina tampón de cardiolipina y lecitina adosadas a partículas de colesterol y después de unos minutos se observará la floculación, como un precipitado de partículas finas, utilizando un microscopio de bajo aumento, o se puede realizar en un tubo de ensayo y leerse macroscópicamente; el resultado podrá reportarse tanto cualitativa como cuantitativamente ^(24, 27, 47). A su vez, dependiendo del nivel de floculación serán informados como no reactivos (si no hay evidencia de floculación), débilmente reactivos (si se observa ligera floculación) y reactivos (floculación definitiva). Todos los sueros con resultado reactivo deberán ser diluidos de manera seriada, realizando VDRL a cada una de ellos, y se registrará

el título máximo obtenido. Rara vez se tiene un paciente con título elevado en las diluciones y con VDRL no reactivo en la muestra sin diluir (fenómeno de prozona); si ocurriere, es más frecuente en la sífilis secundaria ^(13, 24). El título sérico será el reflejo del grado de actividad de la enfermedad, es así como en la sífilis inicial podemos observar un incremento de los títulos al cuádruple o mayor, mientras que en la sífilis secundaria en fase activa podrán alcanzar niveles de 1:32 o incluso mayores; de igual manera estos niveles de títulos séricos serán de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento, considerando una disminución persistente de dos diluciones al cuádruple, o más, tras el inicio del tratamiento antibiótico un indicio de buena respuesta a este. Así mismo, es importante considerar que la seroreversión después del tratamiento no es inmediata y dependerá de la etapa de la enfermedad en que fue administrado, en relación a la sífilis primaria se espera una seroreversión entre los 6 y 12 meses postratamiento; en la secundaria, de 12 a 18 meses; en la infección latente temprana se esperaría una reducción significativa de los títulos luego de los 12 meses, y en la latente o sintomática tardía la terapia tiene poco efecto en los títulos y no debería emplearse para estimar su eficacia. Para considerar una diferencia significativa en los títulos entre dos pruebas consecutivas será necesario demostrar mínimo un cambio de dos diluciones en el título. En el caso de los pacientes con historia de sífilis tardía que recibieron tratamiento adecuado, el aumento de una dilución no tiene significancia clínica, pero a partir de dos diluciones el médico deberá sospechar de reinfección o reactivación ^(14, 15, 46).

Un resultado reactivo o débilmente reactivo generalmente indica una infección activa; sin embargo, también puede indicar una reacción falsa positiva o una persona que es serofast, la cual es una reacción ocurrida en algunos pacientes tratados en etapas latentes o tardías, en los cuales los anticuerpos no treponémicos pueden persistir a títulos bajos durante un largo período, a veces de por vida; sin que ello signifique necesariamente un fracaso terapéutico. A su vez también existen pacientes que no han recibido terapia y pueden hacerse espontáneamente negativos después de varios años, debido a la curva descendente que experimentan naturalmente los títulos de anticuerpos en las

fases tardías de la enfermedad. Un resultado no reactivo indica que no hay infección activa, pero no se puede utilizar para descartar una infección incubando; por lo anterior podemos deducir que pueden existir pacientes sifilíticos con hallazgos serológicos no reactivos e individuos sin sífilis con hallazgos serológicos reactivos ^(13, 14, 27). Dentro de las causas que pudieran ocasionar un resultado falso positivo se pueden citar infecciones virales, bacterianas, parasitarias, reacciones de hipersensibilidad, posvacunación y enfermedades sistémicas, así como errores técnicos en la realización de la prueba. Por lo que una amplia variedad de enfermedad pudieran estar involucradas, por mencionar algunas encontramos a la frambesia, pinta, bejel, fiebre recurrente, leptospirosis, enfermedad de Lyme, tuberculosis y lepra, neumonías neumocócicas, endocarditis infecciosa, chancro blando, escarlatina, mononucleosis infecciosa, sarampión, varicela, hepatitis infecciosa, linfo-granuloma venéreo, paludismo, tripanosomiasis, enfermedades por disregulación del sistema inmune como anemias hemolíticas autoinmunes, enfermedades del colágeno, síndrome antifosfolípidos y finalmente inmunizaciones y embarazo ^(27, 30).

En cuanto a las situaciones que pudieran causar falsos negativos encontramos a pacientes que se encuentran en período de incubación y hasta 15 días después de la aparición del chancro sifilítico debido a la ausencia de formación de anticuerpos durante este periodo, además hasta un 25 % de los pacientes en fase primaria no presentan reactividad lo que indicaría la necesidad de repetir el VDRL después de dos semanas; otra de las causas de falsos negativos son pacientes con títulos muy altos de anticuerpos anticardiolipina, que representan hasta el 1- 2 %, y en los cuales la causa será una reacción de prozona ^(6, 27).

Pruebas treponémicas

Detectan anticuerpos antitreponémicos específicos y su utilidad radica en confirmar un resultado reactivo obtenido en una prueba no treponémica. Las pruebas treponémicas más conocidas son: FTA-Abs (Inmunofluorescencia indirecta con absorción del suero), MHA-TP (Microhemaglutinación frente a T.

pallidum), Captia syphilis M (ELISA de captura anti cadena pesada), ELISA IgG, WESTERN BLOT y prueba rápida para sífilis, las cuales tienen muy bajo índice de falsos resultados, tanto positivos como negativos. Se trata de pruebas automatizadas y cualitativas que permanecerán positivas de por vida hasta en un 85-90% de pacientes que recibieron tratamiento previamente; por tanto, no indican si la enfermedad está activa o curada y por esa razón no tiene ningún sentido práctico titularlas, por lo que tampoco serán útiles para monitorizar la actividad de la enfermedad ni la respuesta al tratamiento antibiótico. A pesar de que son más específicas que las pruebas no treponémicas, tienen como limitación la complejidad de la técnica y los equipos requeridos en algunos casos (9, 14, 15, 22, 23, 41, 57).

FTA-ABS

La FTA-ABS (fluorescent Treponemal antibody absorption) es un método directo de observación, que se utiliza como confirmación cuando una de las pruebas no treponémicas es positiva. Se considera el método más sensible para confirmar la presencia de anticuerpos a partir de las dos semanas después del contagio de sífilis, pero en general, las pruebas treponémicas tienen sensibilidades inferiores en sífilis primaria en comparación con una etapa más avanzada de la sífilis (24, 41). Se utiliza suero inactivado por calor, que se coloca sobre una lámina donde se encuentra *T. pallidum* en suspensión (por lo menos, 30 microorganismos por campo). El conjugado consiste en antiglobulina humana (IgG o IgM) con isotiocianato de fluoresceína, el cual se diluye seriadamente hasta 1:800 o más, y después de un tiempo de incubación, se observa al microscopio de fluorescencia en una habitación oscura, reportando el resultado en cruces, de 1 a 4. Tiene una sensibilidad de 100% para la sífilis secundaria y la sífilis latente, y 95% para la sífilis tardía (24). Es una prueba altamente precoz y sensible en la sífilis primaria, las falsas reacciones son poco frecuentes, y ocurren en el 1% en pacientes con enfermedades del colágeno, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, enfermedad de Lyme y otras infecciones (12, 14).

MHA-TP

La MHA-TP (Microhemaglutinación frente a *T. pallidum*) utiliza eritrocitos de oveja sensibilizados recubiertas con *T. pallidum* (cepa de Nichol), que aglutinan con anticuerpos antitreponémicos IgM e IgG. Los falsos positivos son infrecuentes, alrededor de 1%, y se observan en la lepra, la mononucleosis infecciosa, la borreliosis y en usuarios de drogas parenterales ^(14, 41).

TPPA

El TPPA se basa en la aglutinación con el mismo antígeno treponema como el MHA-TP pero utiliza coloreado partículas de gelatina. La prueba TPHA es un ensayo microhemaglutinación para IgM y anticuerpos IgG ⁽⁴¹⁾.

TPI

Prueba de inmovilización de *T. pallidum* (TPI), consiste, como su nombre lo indica, en la inmovilización de los treponemas vivos por medio de suero inmune (anticuerpos) y del complemento del paciente; es una prueba más laboriosa de realizar en relación a otras pruebas treponémicas, de costo elevado y de difícil estandarización por lo que actualmente la mayoría es sólo es realizada en los laboratorios con fines de investigación. ^(14, 16, 23, 56).

ELISA

Se basa en la utilización de antígenos recombinantes de las proteínas de membrana de *T. pallidum* y otras que utilizaban anticuerpos monoclonales, las cuales detectan tanto IgM como IgG o ambas, con una sensibilidad de 99% a 100% y con una especificidad de 94% a 99%; sin embargo la sensibilidad para IgM disminuye en la sífilis avanzada ⁽²⁴⁾.

Western blot

Consiste en la reacción implicada entre los antígenos y los anticuerpos de tipo IgG, IgM o IgA presentes en el suero de pacientes con sífilis; la IgG aunque tiene una reacción fuerte con una proteína de membrana es menos sensible y específica que la FTA-ABS; en cambio, cuando el anticuerpo detectado es de tipo IgM se considera de gran utilidad en sífilis secundaria y congénita, con una sensibilidad que alcanza hasta el 83%, en contraste esta cifra se ve reducida cuando se detecta IgA reportando valores de sensibilidad de solo 67% ⁽²⁴⁾.

La disponibilidad limitada de las instalaciones donde se realizan éstas pruebas para sífilis, dificultades en la obtención de las muestras, el recurso humano capacitado necesario para su realización e interpretación, los costos asociados con las pruebas de diagnóstico, los retrasos en la disponibilidad de los resultados de las pruebas, son algunos de los principales obstáculos que contribuyen a no realizar un diagnóstico a tiempo que a su vez no permitirá el tratamiento oportuno ⁽³⁶⁾.

TABLA 4. Sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas para sífilis

Prueba	Sensibilidad durante la etapa de infección %				Especificidad %
	Primaria	Secundaria	Latente	Tardía	
Pruebas no treponémicas					
VDRL	78 (74-87)	100	96 (88 -100)	71 (37-94)	98 (96-99)
TRUST	85 (77-96)	100	98 (95-100)	NA	99 (98-99)
RPR	86 (77-99)	100	98 (95-100)	73	98 (93-99)
Pruebas treponémicas tempranas					
MHTA-TP	76 (69-90)	100	97 (97-100)	94	99 (98-100)
TPPA	88 (96-100)	100	100	NA	96 (95-100)
TPHA	86	100	100	99	96
FTA-ABS	84 (70-100)	100	100	96	97 (94-100)
Inmunoensayo enzimático					
IgG-ELISA	100	100	100	NA	100
IgM-EIA	93	85	64	NA	NA
ICE	77	100	100	100	99
Ensayo de inmunoluminiscencia					
CLIA	98	100	100	100	99

NOTA: CLIA, ensayo de quimioluminiscencia; ELISA, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; EIA, inmunoensayo enzimático; FTA-ABS, ensayo de absorción de anticuerpos fluorescentes treponémicos; ICE, inmunocaptura EIA; MHA-TP, Ensayo de microaglutinación para *Treponema Pallidum*; NA, no disponible; TPHA, Ensayo de hemaglutinación de *T. pallidum*; TPPA, Aglutinación de partículas para *T. pallidum*; TRUST, Prueba con suero no calentado y rojo de toluidina.

Tabla tomada y modificada de: Seña, A. C., White, B. L., Sparling, P. F. (2010). Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clinical Infectious Diseases*, 51(6), 700-708. (Cita: 12)

Pruebas rápidas

El desarrollo de nuevas políticas nacionales para el diagnóstico de sífilis, debe considerar la necesidad de obtener resultados rápidos en la misma visita al consultorio médico, asegurar la precisión de las pruebas y la comunicación adecuada de los resultados de seguimiento. Como se ha mencionado el diagnóstico de sífilis está basado en pruebas treponémicas y no treponémicas que requieren de personal capacitado y la infraestructura necesaria para su realización que aunque esto, en teoría, garantiza la calidad y precisión de los resultados, tiene como consecuencia que rara vez estos estén disponibles durante la misma visita

de la consulta clínica, hecho que toma importancia si consideramos que la notificación oportuna de resultados de pruebas de laboratorio ahora se considera como un aspecto importante de los servicios de laboratorio clínico como también lo son la exactitud y fiabilidad de los informes de prueba generados por ellos. Por tanto, el tiempo de respuesta de un laboratorio es indicativo de la capacidad de respuesta de diagnóstico del sistema de salud de la que es parte ^(45, 58). Este posible retraso en la entrega de resultados constituye un importante problema ya que muchos pacientes con diagnóstico positivo no llegan a conocer sus resultados debido a que no regresan a las citas de seguimiento y por tanto no reciben tratamiento, convirtiéndose en focos de propagación; esto es particularmente preocupante en el caso de las consultas prenatales, donde un retraso en el tratamiento puede tener consecuencias devastadoras ^(45, 58). Con base a lo anterior se pone en evidencia la necesidad de pruebas sencillas que tengan como finalidad disminuir esta problemática; durante los últimos 15 años se ha venido utilizando una amplia variedad de pruebas rápidas inmunocromatográficas (p. ej., tira y flujo lateral) para el diagnóstico de sífilis. Estas generalmente se denominan pruebas “rápidas” o “en el punto de atención” (PDA/POC) ^(41, 58).

Estas últimas encuentran su principal utilidad en países subdesarrollados, ya que amplían la gama de entornos en los que se pueden realizar. El incrementar su realización en poblaciones vulnerables puede tener un papel importante en el diagnóstico temprano y tratamiento precoz de aquellas personas con resultados positivos, evitar el riesgo asociado de infección persistente y minimizar la pérdida en el seguimiento ^(22, 33, 48, 57, 58). Si consideramos que en las comunidades de estos países el acceso a servicios de laboratorio es limitado debido a la distancia que se debe recorrer para llegar a ellos, los requerimientos del transporte de la sangre o el suero y su correcto embalaje a una temperatura que garantice su conservación; hacen que el uso de pruebas rápidas se convierta en una excelente alternativa ⁽⁵⁷⁾. A todo lo anterior podemos agregar características de las pruebas rápidas que representan verdaderas ventajas al ser utilizadas en medios carentes de laboratorios equipados y ante poblaciones de mayor riesgo como: la rapidez de obtención de resultados (menos de 30 minutos), la técnica sencilla para su

realización que requiere solo de 3 a 4 pasos, el mínimo entrenamiento y equipo necesarios para llevarla a acabo, su sencilla interpretación visual, la posibilidad de conservarlas en un ambiente a menos de 30 grados sin necesidad de refrigeración y finalmente su bajo costo (\$1-\$3 por kit) (41, 57,59)

Dichas pruebas detectan anticuerpos IgM, IgG e IgA e involucran tiras inmunocromatográficas (ICS) en las cuales uno o múltiples antígenos recombinantes de *T. pallidum* se aplican a tiras de nitrocelulosa, como reactivos. Los resultados positivos necesitan confirmación con pruebas cuantitativas no treponémicas para determinar la infección reciente y la respuesta a la terapia, por lo que es necesario interpretar la serología de la sífilis en el contexto de la historia clínica, el examen y los antecedentes de tratamiento (12, 22, 28, 41, 46, 57, 58). En general son altamente sensibles y específicas. La Organización Mundial de la Salud comparó el rendimiento de 8 pruebas rápidas teniendo como estándar de referencia combinado de TPHA / TPPA, informando sensibilidades de 84,5% - 97,7% y especificidades de 92,8% -98% (14, 28, 41).

Con respecto a la muestra más adecuada para su realización, en una comparación de pruebas rápidas entre pacientes de clínicas de enfermedades de transmisión sexual de EE. UU. se demostró que las muestras de punción digital eran al menos tan buenas como las muestras venosas para la detección. También se ha demostrado que no existe una diferencia significativa entre la utilización de sangre completa y la de suero; aun así se recomienda que debe efectuarse siguiendo estrictamente las indicaciones de cada fabricante, y contar con controles de calidad internos y externos para garantizar la fiabilidad de sus resultados (14, 28, 48, 49).

Es importante mencionar que a pesar de sus enormes ventajas, también cuenta con ciertas deficiencias. Una limitación importante para su aplicación como herramienta de detección es que los anticuerpos específicos se retienen durante años (entre el 85 a 90% de los casos) en paciente tratados previamente (cicatriz Inmunológica); y por lo tanto, no pueden distinguir las infecciones tratadas en el pasado de las recientes o activas. Esto implica que una cantidad de pruebas también detectaría las infecciones tratadas, especialmente en entornos de alta

prevalencia, lo que llevaría a un tratamiento innecesario de los pacientes. También puede dar un resultado positivo en varias treponematoses no venéreas como el pian y la pinta. Sin embargo, algunos investigadores sostienen que los resultados falsos positivos son preferibles a los falsos negativos. Mientras que con un resultado falso negativo, un paciente sífilítico puede no recibir tratamiento y transmitir la infección a otros; una serología falsa positiva al menos desencadenaría la repetición de pruebas con métodos alternativos antes de hacer un diagnóstico definitivo. Es por esto que se ha sugerido adoptar un algoritmo inverso, mediante el cual un ensayo no treponémico como VDRL o RPR podría usarse para documentar la enfermedad activa en pacientes con una prueba rápida treponémica reactiva ⁽⁴⁹⁾.

El papel de las pruebas rápidas en la sífilis congénita

Son varias las situaciones que han contribuido a que los datos de incidencia de sífilis congénita estén subestimados, entre los que encontramos la dificultad en el diagnóstico, los casos de infección asintomática, la ausencia de control prenatal y una ineficiencia en el sistema de vigilancia epidemiológica que permita el adecuado tamizaje de las pacientes, además de la falta de reporte de casos por el médico tratante ante nuestro sistema de salud. Todo lo anterior pone de manifiesto la necesidad de crear medidas que tengan como objetivo la prevención y la detección oportuna de madres infectadas lo que nos llevará a evitar las consecuencias fatales que trae la infección para el producto, a sabiendas de que se trata de una enfermedad curable. Ante esta problemática la OMS recomienda la tamización de todas las mujeres embarazadas a través de las pruebas rápidas al comienzo y al final del embarazo ⁽⁵⁷⁾. Esta medida cobra mayor importancia en los países de bajos y medianos ingresos, donde muchas clínicas prenatales que brindan pruebas de detección y tratamiento para la sífilis no tienen la capacidad de realizar pruebas de diagnóstico confirmatorias, por lo que las pruebas se realizan con frecuencia fuera del sitio de atención; además, como sucede en otras

circunstancias, las pacientes pueden no regresar para obtener resultados de laboratorio, lo que puede retrasar el diagnóstico y perder el tratamiento ⁽⁵²⁾.

Como se puede observar las pruebas rápidas son una alternativa útil, accesible, y rentable para impactar la pandemia de sífilis, contribuyendo a una disminución significativa en la prevalencia sobre todo en grupos de población de alto riesgo; pudiendo ser adoptadas como estrategia gubernamental con consideración al cambio en los algoritmos diagnósticos ^(22, 50, 52, 57).

Durante la revisión bibliográfica para éste trabajo se encontraron estudios específicos para la prueba SD BIOLINE Syphilis 3.0 los cuales se consideraron importantes mencionar para establecer antecedentes sólidos que respalden éste trabajo (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Exactitud de las pruebas para detectar sífilis en mujeres embarazadas

Prueba índice	ID del estudio	Reactivo / no reactivo	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Índice de probabilidad para un resultado positivo de la prueba (IC 95%)	Índice de probabilidad para un resultado negativo de la prueba (IC 95%)
Determine	Tinajeros 2006	342/8850	0,92 (0,88, 0,95)	0,99 (0,98, 0,99)	61,33 (51,49, 73,04)	0,08 (0,06, 0,12)
	Bronzan 2007	44/651	0.70 (0.56, 0.82)	0,93 (0,91, 0,95)	9,97 (7,11, 13,98)	0,32 (0,20, 0,50)
	Estimaciones agrupadas	386/9201	0.83 (0.58, 0.98)	0.96 (0.89, 1.00)	24.88 (4.19, 147.57)	0.16 (0.04, 0.66)
SD BioLine Syphilis 3.0	Montoya 2006	381/4105	0.86 (0.82, 0.89)	0.97 (0.96, 0.97)	26,41 (22,23, 31,37)	0.15 (0.12, 0.19)
	Kashyap 2015	4/196	0,75 (0,30, 0,95)	1.00 (0.98, 1.00)	275,80 (16,32, 4660,18)	0,30 (0,08, 1,15)
	Estimaciones agrupadas	385/4301	0.86 (0.82, 0.89)	0.99 (0.94, 1.00)	54,87 (6,52, 461,65)	0.15 (0.12, 0.20)
VisiTech Syphilis	Benzaken 2011 b	8/704	0.63 (0.31, 0.86)	0.98 (0.97, 0.99)	40,00 (18,07, 88,57)	0.38 (0.16, 0.93)
Tarjeta Cualitativa RPR	Bronzan 2007 a	35/520	0.46 (0.29, 0.63)	0,97 (0,95, 0,98)	14,86 (8,13, 27,14)	0.56 (0.41, 0.76)
	Van Dyck 1993	50/402	0.46 (0.32, 0.61)	0.97 (0.94, 0.98)	13,21 (7,28, 23,97)	0.56 (0.43, 0.72)
	Montoya 2006	381/4105	0.71 (0.67, 0.76)	0.96 (0.96, 0.97)	19.80 (16.70, 23.48)	0.30 (0.25, 0.35)
	Tinajeros 2006	342/8847	0,76 (0,71, 0,80)	0,99 (0,99, 0,99)	82,98 (66,01, 104,33)	0.25 (0.20, 0.30)
	Delpport 1993	83/1154	0.93 (0.85, 0.97)	0.96 (0.95,0.97)	24,90 (18,46, 33,59)	0,75 (0,04, 0,16)
	Estimaciones agrupadas	891/14 728	0.70 (0.50, 0.84)	0.97 (0.96, 0.98)	27,07 (15,39, 47,61)	0.31 (0.17, 0.56)

^a Título alto y bajo combinados (ambos definen sífilis activa).

^b Muestras de VDRL faltantes se supone que son positivas.

Tomada de: Rogozińska, E., Kara-Newton, L., Zamora, J. R., & Khan, K. S. (2017). On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(5), 734-741. (Cita 49)

Tabla 6. Antígenos treponémicos, anticuerpos y rendimiento de varias pruebas treponémicas y su estimación de valores predictivos positivos, basada en la prevalencia de Sífilis (0.7%- 4.0%) en la población de Estados Unidos.

Prueba	Manufatura	Antígenos treponémicos	Anticuerpos treponémicos	Prueba de referencia	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo
Pruebas rápidas							
Syphilis fast	Diesse	Recombinante (TpN15,TpN17,TpN47)	IgM, IgG	VDRL,TPHA,F TA-ABS	95.6	99.9	87.1–97.5
Determine Syphilis	Abbott Laboratories	Recombinante (TpN47)	IgM, IgG, IgA	TPHA,TPPA	97.2	94.1	10.4–40.7
Espine TP	Fujirebio	Recombinante (TpN15,TpN17,TpN47)	IgM, IgG, IgA	TPHA,TPPA	97.7	93.4	9.4–38.1
SD Bioline Syphilis 3.0	Standard Diagnostics	Recombinante (TpN15,TpN17,TpN47)	IgM, IgG, IgA	TPHA,TPPA	95.0	94.9	11.6–43.7
Inmunoensayo enzimático							
BioELISA Sífilis 3.0	Biokit	Tipo natural	IgG	TPHA, FTA-ABS	99.5	99.4 53,9–87,4	53,9–87,4
CAPTIA Syphilis-G	Trinity Biotech	Tipo natural	IgG	FTA-ABS	96.7	98.3	28.6–70.3
Eti-syphilisG	Diasorin	Tipo natural	IgG	RPR,MHA-TP,FTA-ABS	99.4	100	58.4–89.2 ^a
Trep-Check IgG EIA	Phoenix Biotech	Recombinante (no especificado)	IgG	RPR,VDRL,TPA, FTA-ABS	85.3	95.6	12.0–44.7
Syphilis EIA II	Newmarket Laboratories	Recombinante (TpN15,TpN17,TpN47)	IgM,IgG	TPHA,TPPA	99.1	100	58.3–89.2 ^a
SyphilisTotal	Bio-Rad	Recombinante (TpN15,TpN17,TpN47)	IgM,IgG	TPHA,TPPA	97.4	100	57.9–89.0 ^a
Enzywell Syphilis Screen Recombinan	Diesse	Recombinante (TpN15,TpN17,TpN47)	IgM,IgG	TPHA,TPPA	98.2	100	58.1–89.1 ^a
Inmunoquimioluminiscencia							
LIASON Chemiluminescence Assay	Diasorin	Recombinante(TpN17)	IgM,IgG	RPR,TPPA	95.8	99.1	42.9–81.6
Architect Chemiluminescence Assay	Abbott	Recombinante(TpN15,TpN17,TpN47)	IgM,IgG	VDRL,TPPA	98.4	99.1	43.5–82.0

NOTA: EIA, inmunoensayo enzimático; FTA-ABS, ensayo de absorción de anticuerpos fluorescentes treponémicos; MHA-TP, ensayo de microhemaglutinación; TPHA, Ensayo de hemaglutinación de *T. pallidum*; TPPA, Aglutinación de partículas para *T. pallidum*; ^aPara los ensayos con especificidades de 100%, se utilizó una estimación más baja de 99,5% para calcular una gama de valores predictivos positivos considerando los 95% de intervalo de confianza alrededor de las especificidades reportadas.

Tabla tomada y modificada de: Seña, A. C., White, B. L., Sparling, P. F. (2010). Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clinical Infectious Diseases*, 51(6), 700-708. (Cita: 12)

Tratamiento

Si bien la eficacia del tratamiento es ampliamente conocida, es importante considerar las siguientes recomendaciones para que sea lo más adecuado posible:

- a. *T. pallidum* se regenerará al cabo de 18 a 24 horas si los niveles de penicilina en sangre están por debajo de la concentración mínima inhibitoria.
- b. Se necesita una concentración de penicilina mayor de 0,03 µg/ml de penicilina para asegurar un efecto bactericida.
- c. Para curar una sífilis precoz se requiere una concentración adecuada mantenida durante 7 días ⁽²⁴⁾.

Durante muchos años la penicilina benzatínica se ha mantenido como el estándar de tratamiento, exceptuando si la infección involucra al líquido cefalorraquídeo. En cuanto al tratamiento sífilis primaria, secundaria y sífilis latente temprana (< 1 año de duración) se cuenta con los siguientes esquemas antibióticos:

- Penicilina G benzatínica: 2.4 MUI vía intramuscular dosis única ⁽⁶⁰⁾; algunos expertos recomiendan la opción de 3 dosis, una por semana.
- Penicilina G procaínica 600 000 UI intramuscular por 10 días
- Alérgicos a penicilina: Doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas por 14 días ⁽⁶⁰⁾, y para pacientes que no toleran la vía oral o la doxiciclina el uso de ceftriaxona 1g IV o IM por 10 días ⁽⁵⁹⁾; Azitromicina 2 gr VO o 500 mg VO por 10 días; Amoxicilina 500 mg VO + Probenecid 500 mg por 14 días.
- Embarazadas infectadas con VIH y alérgicas a la penicilina deberán ser desensibilizadas y tratadas con penicilina.

Sífilis tardía/ gomatosa/ Cardiovascular:

- Penicilina G Benzatina: 2.4 millones de unidades intramuscular semanalmente por tres semanas consecutivas ⁽⁵⁹⁾.
- Penicilina procaínica 600 000 UI intramuscular, dosis única por 17 días ⁽⁶⁰⁾.

- Alergia a la penicilina: Doxiciclina 100 MG dos veces al día por vía oral por 28 días o tetraciclina 500 MG cuatro veces al día por 28 días. ⁽⁵⁹⁾

Neurosífilis y afectación oftálmica:

- Penicilina G cristalina 18-24 millones de unidades intravenosas diarias, administradas divididas en dosis de 3-4 millones de unidades cada 4 horas o en infusión continua por 10-14 días ⁽⁵⁹⁾.
- Penicilina Procaínica 1.8-2.4 millones de unidades intramuscular diarias por 10-14 días + Probenecid 500 MG por vía oral por 17 días ^(59, 60).

Sífilis temprana en el embarazo:

- Penicilina G benzatínica 2.4 MUI IM dosis única en el primer y segundo trimestre.
- En el tercer trimestre una segunda dosis de penicilina G benzatínica 2.4 MIU IM (debe darse después de una semana/ día 8) ⁽⁶⁰⁾.

Sífilis congénita:

- Bencil penicilina sódica 100.000-150.000 UI/kg al día IV(divididas en dosis de 50.000 UI/kg cada 12 horas en los primeros 7 días de vida y cada 8 horas después) por 10 días ⁽⁶⁰⁾.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sífilis representa un problema considerable de salud pública que trae consigo repercusiones en la salud reproductiva y sexual, así como problemas sociales, económicos y sanitarios. Aún a pesar de la amplia distribución actual de la información y creación de programas que han tenido como objetivo el control y la prevención de ésta enfermedad, continúa teniendo una alta prevalencia en pleno siglo XXI.

Tiene la peculiar característica de poder imitar a una gran cantidad de enfermedades, debido a su gran variedad de manifestaciones clínicas, haciendo del diagnóstico un reto para el profesional de salud; motivo por el cual el médico debe estar preparado con el conocimiento suficiente para su identificación clínica y conocer los métodos diagnósticos que existen para su apoyo. Sin embargo la mayoría de estos métodos, necesitan una infraestructura específica para su realización, siendo además de elevado costo para la población promedio y encontrándose distribuidas en un mínimo de laboratorios, haciéndolas accesibles solo para sectores específicos; en particular nuestra región no tiene la fortuna de contar con una amplia distribución de ellos, por lo que conocer métodos alternativos, de características más cercanas a nuestra realidad, nos permitirá la identificación precoz de la enfermedad, tratamiento oportuno y control, así como su notificación ante el sistema de salud, contribuyendo a conocer su prevalencia real en nuestro estado ya que no se cuenta con suficientes estudios entorno a ésta problemática que nos hablen de su distribución por grupo etario más afectado y género. Por lo que este trabajo pretende dar a conocer la prevalencia de sífilis en nuestra región y poner en la mira a la prueba rápida como un método diagnóstico con muchas ventajas y de gran utilidad para el profesional de salud, dando respuesta a la siguiente interrogante:

¿Cuál es la prevalencia de sífilis mediante una prueba inmunocromatográfica en la población de Tehuacán, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y 31 de diciembre de 2019?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar la prevalencia de sífilis mediante una prueba inmunocromatográfica en la población de Tehuacán, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y 31 de diciembre de 2019.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de reactividad positiva a la prueba inmunocromatográfica.
- Determinar prevalencia por año.
- Describir el grupo poblacional, considerando edad y género, en el que se concentra la mayoría de resultados reactivos a la prueba inmunocromatográfica.
- Establecer las limitantes y ventajas del uso de esta prueba diagnóstica

6. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo en el que se seleccionaron los pacientes registrados en la base de datos del laboratorio CEDITSA, los cuales acudieron a esta institución para realizarse prueba para diagnóstico de sífilis, entre el 1 de enero de 2016 y 31 de diciembre de 2019.

Se realizó una búsqueda minuciosa en plataformas como PubMed, UptoDate, Red informática de medicina avanzada (RIMA), biblioteca virtual de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), biblioteca virtual de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). No se aplicaron restricciones de idioma a la búsqueda.

Los datos de este trabajo se obtuvieron utilizando un formulario de extracción de datos en Excel, desde la plataforma del laboratorio participante (TIMSA), en la que solo se incluyeron como rubros de captura la edad y género del paciente, así como si el resultado era reportado como reactivo o no reactivo. Se capturó un total de 2721 pacientes, de los cuales considerando los criterios de exclusión se descartaron 14 pacientes y por criterios de eliminación 111 pacientes, resultando un total de 2596 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El laboratorio participante de este estudio utiliza la prueba SD BIOLINE syphilis 3.0 para el diagnóstico, misma de la que se buscó bibliografía que sustentara su sensibilidad y especificidad.

El análisis estadístico se realizó con los paquetes estadísticos RStudio e IBM SPSS versión 25, para lo cual se empleó estadísticas descriptivas, utilizando tablas y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. Se verificó el supuesto de normalidad de las variables cuantitativa edad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó la prueba de Mann Whithney para comparar la edad con relación al género y los resultados reactivo o no reactivo para la prueba inmunocromatográfica en el diagnóstico de sífilis, utilizando la función gráfica del programa RStudio y los paquetes ggstatsplot, y

ggbetweenstats. Se utilizó la prueba Chi-cuadrado para comparar la prevalencia de resultado reactivo para la prueba inmunocromatográfica en el diagnóstico de sífilis, así como el riesgo mediante Odds Ratio, estas pruebas fueron realizadas tanto por grupo de edad y género.

La significancia estadística se estableció para p-valor $<0,05$, en cuanto al Odds Ratio este se consideró significativo y factor de riesgo si el límite inferior del intervalo de confianza al 95% >1 .

9. RESULTADOS

En el periodo comprendido de estudio del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2019, se analizaron 2596 pacientes, a los que se les determinó la prevalencia de reactividad de la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis. De los cuales la edad promedio se ubicó en 30,83 años, en su mayoría del género femenino representando un 75% de la población y un 25 % el género masculino (tabla 7)

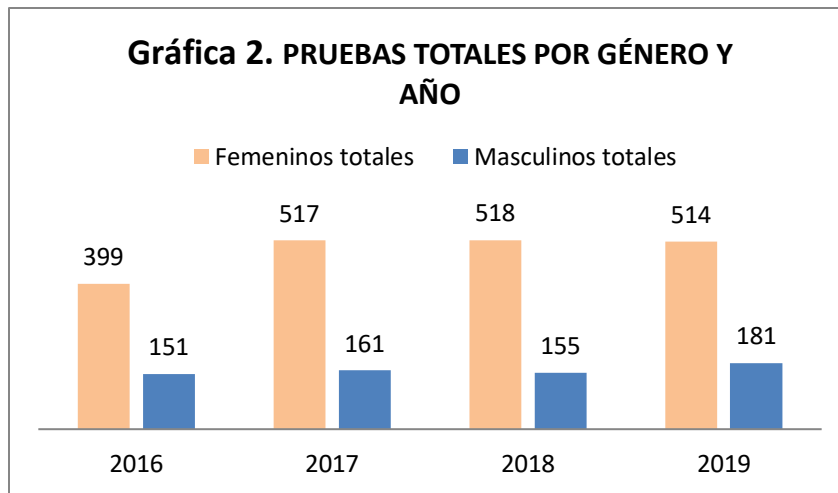
Tabla 7. Distribución de edad y género de los pacientes a los que se realizó prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis.

Características demográficas	Valores
Edad (media \pm DE)	30,83 (10,56)
Género (n (%))	
Masculino	648 (24,96)
Femenino	1948 (75,04)

Nota: DE=Desviación Estándar

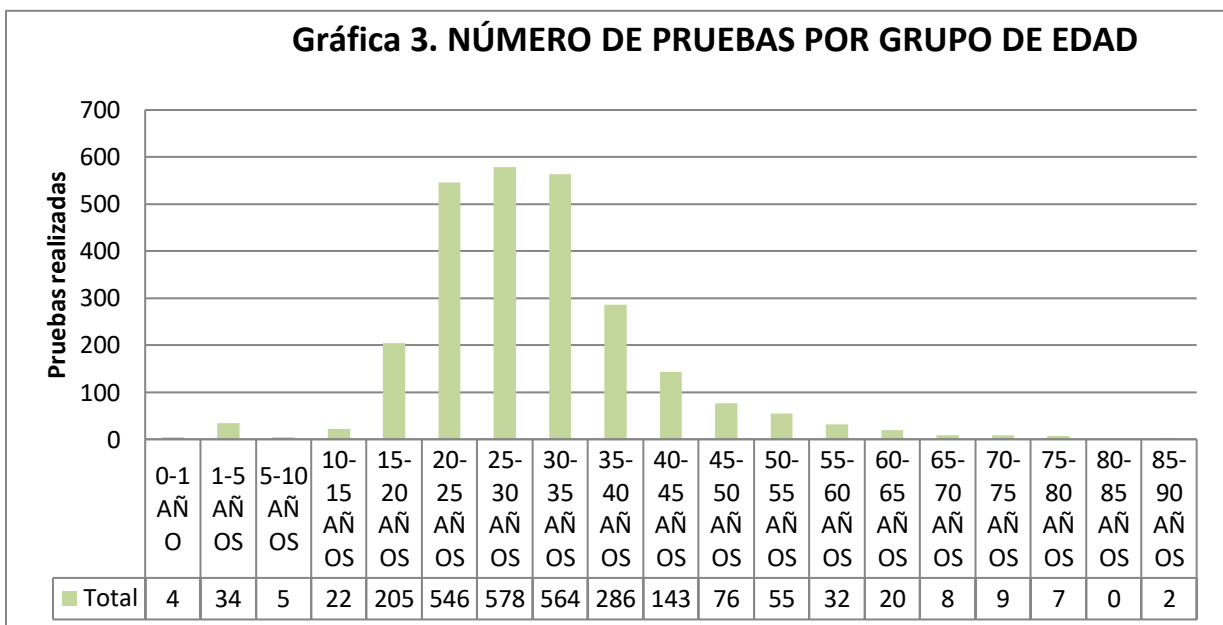
Fuente: Elaboración propia

Respecto al número de pruebas realizadas por año, en el 2016 se realizó el menor número de pruebas con un total de 550, y el 2019 fue el año en donde más pruebas se realizaron con 695. Al comparar el número de pruebas realizadas por género y por año, no hubo una variación significativa. (Gráfica 2).



Fuente: Elaborada por el tesista.

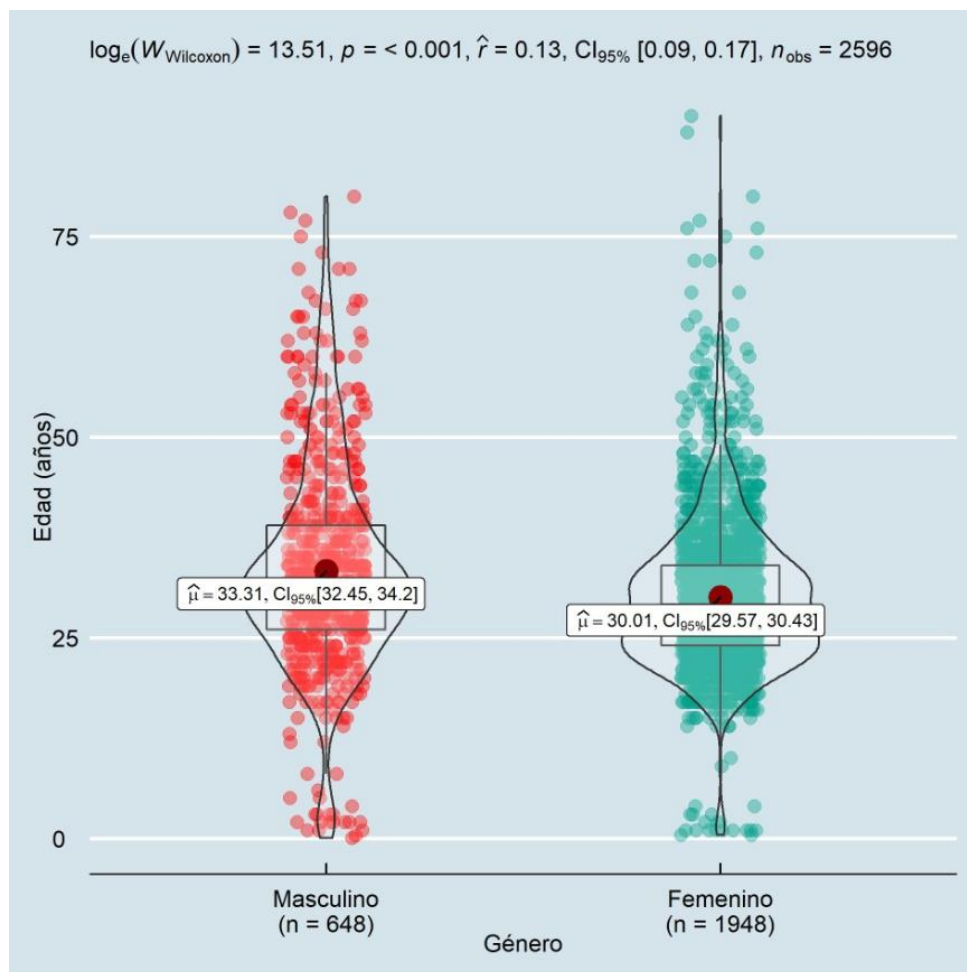
Respecto al número de pruebas realizadas por grupo de edad se observó que el mayor número se concentró en el grupo de los 25 a los 30 años con 578 pruebas realizadas, seguido del grupo de los 30 a 35 años con 564 y en el grupo de los 20-25 años con un total de 546, observándose una variación mínima de pruebas realizadas entre estos grupos de edades (29 a 35 años), pero sí hubo una variación muy significativa en el número de pruebas realizadas fuera de este rango de edades (Gráfica 3).



Fuente: Elaborada por el tesista.

Al comparar la edad de los pacientes por género se observó diferencias significativas con $p < 0,001$, siendo los promedios de edad de 33,31 años (IC95% 32,45-34,20) para el género masculino vs 30,01 años (IC95% 29,57-30,43) para el género femenino. Este resultado será evaluado posteriormente en la comparación de prevalencia de reactividad de la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis. (Gráfica 4).

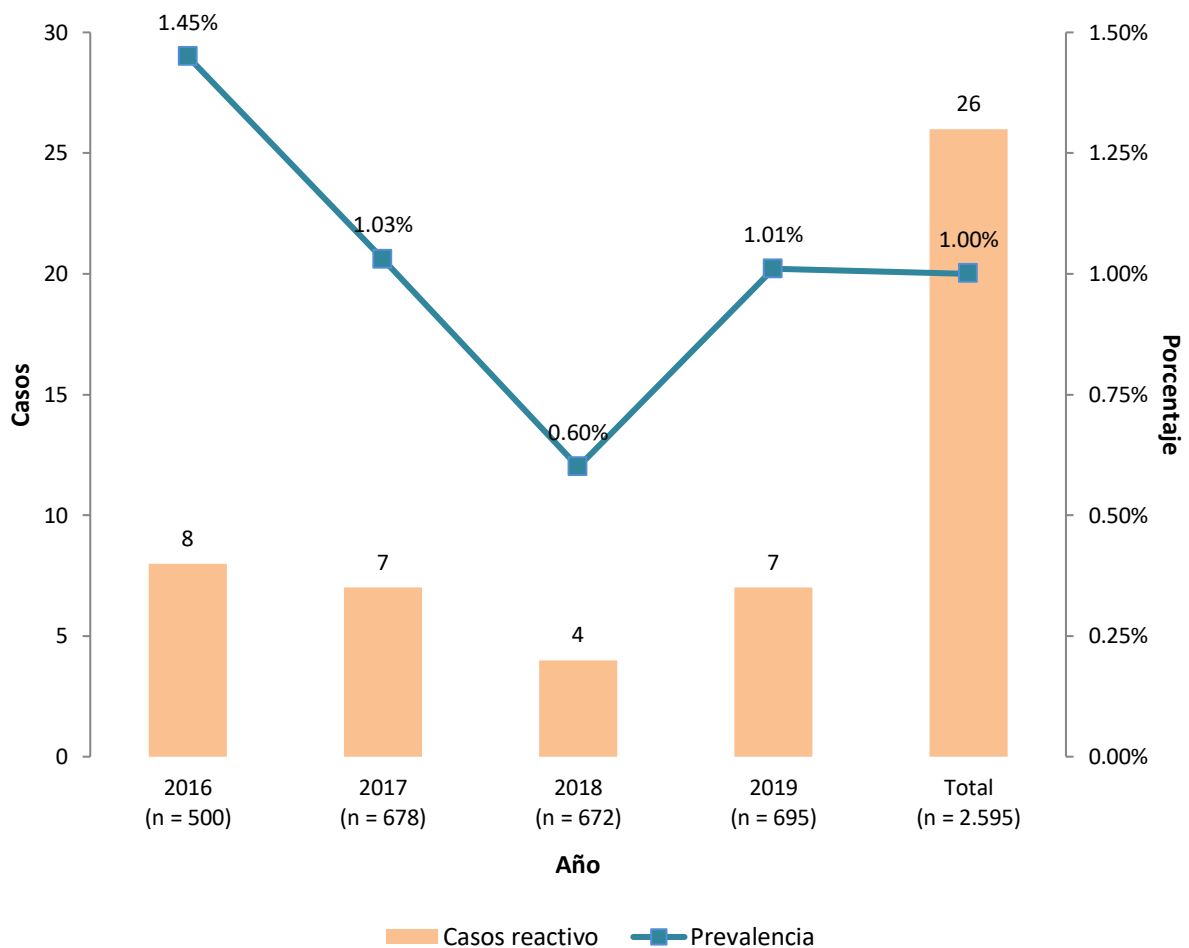
Gráfica 4. Comparación de la edad por género en pacientes a los que se realizó prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis.



Fuente: Elaborada por el tesista.

De los 2596 pacientes que conformaron el estudio, 26 fueron reactivos a la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis, siendo en el año 2016 donde se encontró el mayor número de resultados reactivos, con 8 pacientes. En todo el periodo evaluado la prevalencia fue del 1%. La evolución de la prevalencia de reactividad de la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis durante el periodo 2016 a 2019, presentó durante el lapso 2016 a 2018 tendencia a la disminución pasando de 1,45% del año 2016 a 0,60% del año 2018, para el año 2019 se presentó un ligero repunte alcanzando 1,01% (Gráfica 5).

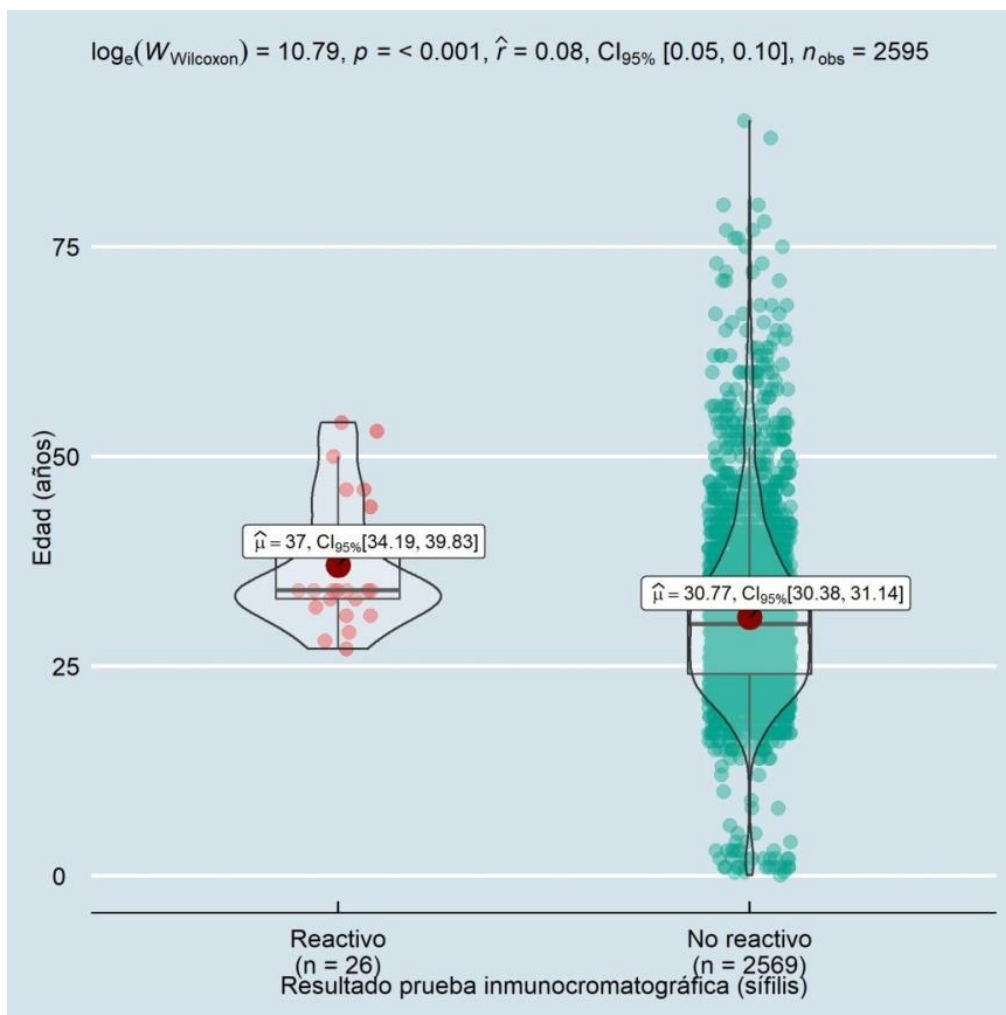
Gráfica 5. Evolución de la prevalencia de reactividad de la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis. Serie 2016-2019.



Fuente: Elaborada por el tesista.

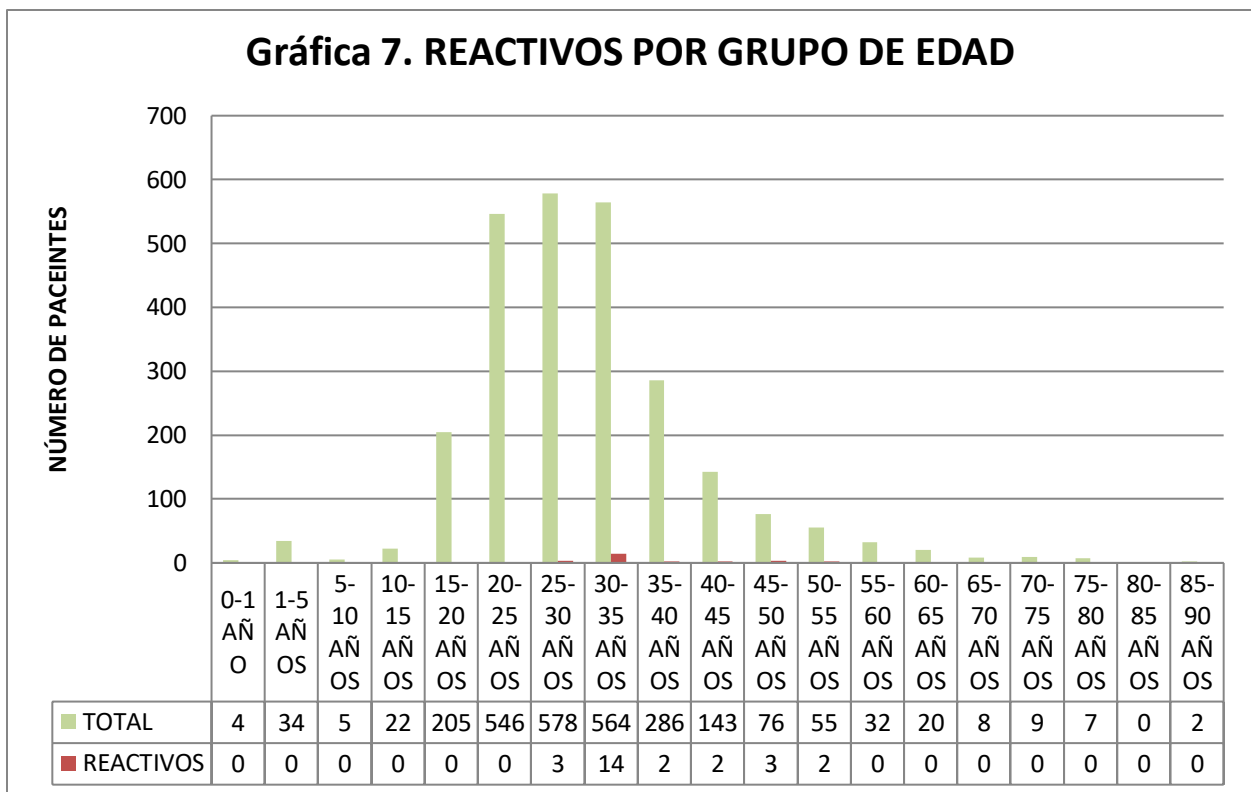
Se comparó la edad de los pacientes por resultados reactivo o no reactivo para la prueba inmunocromatográfica en el diagnóstico de sífilis, observándose diferencias significativas con $p < 0,001$, siendo los promedios de edad 37 años (IC95% 34,19-39,83) para pacientes con resultado reactivo para sífilis vs 30,77 años (IC95% 30,38-31,14) para pacientes con resultado no reactivo para sífilis (Gráfica 6).

Gráfica 6. Comparación de la edad por resultado reactivo o no reactivo en la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis.



Fuente: Elaborada por el tesista.

A su vez se organizó el número total de pruebas realizadas y el número de resultados reactivos a la prueba inmunocromatográfica con relación a grupos de edad, obteniendo el mayor número de resultados reactivos entre los 30 y 35 años con 14 pruebas positivas representando un 53.84% del total de resultados positivos. Se observó que los resultados positivos comienzan a aparecer a partir de los 25 años y después de los 55 años no se reportó ningún caso positivo (Gráfica 7).



Fuente: Elaborada por el tesista.

Teniendo en cuenta las diferencias de la edad, tanto por género como por resultado reactivo o no reactivo en la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis, esta se categorizó en pacientes >30 años y ≤30 años, donde se comparó en estos grupos de edad la prevalencia de resultados reactivos para sífilis, observándose diferencias significativas con p = 0,000, donde la prevalencia de resultados reactivos fue 1,91% para >30 años vs 0,22% para ≤30 años, por otra parte, se observó Odds Ratio significativo (Límite inferior IC-95%>1), lo que indica que pacientes >30 años tienen 9,04 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica con relación a los pacientes ≤30 años.

En cuanto a la prevalencia de resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis según género, se observó diferencias significativas con p < 0,000, siendo la prevalencia de 3,25% para el género masculino vs 0,26% para el femenino, donde el Odds Ratio fue significativo (Límite inferior IC-95%>1), es decir, el género masculino tiene 13,04 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica con relación al género femenino (Tabla 8).

Tabla 8. Factores de riesgo para resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica en el diagnóstico de sífilis.

Características Demográficas	Prueba inmunocromatográfica		p-valor	OR (IC-95%)
	Reactivo	No reactivo		
Edad (n(%))				
>30	23 (1,91)	1179 (98,09)	0,000*	9,04** (2,71-30,18)
≤30	3 (0,22)	1390 (99,78)		
Género (n(%)) ^{2/}				
Masculino	21 (3,25)	626 (96,75)	0,000*	13,04** (4,90-34,72)
Femenino	5 (0,26)	1943 (99,74)		

Nota: * diferencias significativas en la proporción de reactivos (sífilis), basada en la prueba de homogeneidad estadístico Chi-cuadrado; **OR= Odds Ratio significativo factor de riesgo límite inferior del intervalo de confianza (IC)>1

Fuente: Elaborada por el tesista.

Se comparó la prevalencia de resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis por grupo de edad desagregado por género.

Para el género masculino se observó por grupo de edad diferencias significativas en la prevalencia de resultado reactivo con p-valor 0,001, siendo las prevalencias 5,26% para >30 años vs 0,70% para ≤30 años, donde para hombres >30 años estos presentaron 7,89 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis con relación a los hombres ≤30 años.

En el género femenino no se observaron diferencias significativas por grupo de edad en la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis.

Los resultados anteriores muestran que el género masculino es una variable de confusión en las diferencias por grupo de edad de la prevalencia de resultados reactivos en la prueba inmunocromatográfica para el diagnóstico de sífilis, es decir el género masculino condiciona las diferencias por grupo de edad (Tabla 9).

Tabla 9. Edad desagregada por género como factor de riesgo para resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica en el diagnóstico de sífilis.

Género/edad	Prueba inmunocromatográfica		p-valor	OR (IC-95%)
	Reactivo	No reactivo		
Masculino				
Edad (n(%))				
>30	19 (5,26)	342 (94,74)	0,001*	7,89* (1,82-34,16)
≤30	2 (0,70)	284 (99,30)		
Femenino				
Edad (n(%))				
>30	4 (0,48)	837 (99,52)	0,172	5,29 (0,59-47,38)
≤30	1 (0,09)	1106 (99,91)		

Nota: * diferencias significativas en la proporción de reactivos (sífilis), basada en la prueba de homogeneidad estadístico Chi-cuadrado; **OR= Odds Ratio significativo factor de riesgo límite inferior del intervalo de confianza (IC)>1

Fuente: Elaborada por el tesista.

10. DISCUSIÓN

Existe suficiente información que indica que la sífilis ha resurgido en diversos países y regiones alrededor del mundo. En México la mayoría de los estudios con los que contamos para conocer la prevalencia son reportes de sífilis congénita, y son pocos los estudios que han analizado la de sífilis adquirida, esto puede explicarse porque la solicitud de pruebas para sífilis son obligatorias durante la primera consulta en el periodo prenatal, haciendo de las mujeres gestantes un blanco de monitorización continua por las consecuencias fatales que trae la infección para el producto; a pesar de esto, en 2012 la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó que sólo al 43.2% de las mujeres embarazadas se les había realizado la prueba de detección, por lo que, contrario a lo que pudiera pensarse, aun siendo el grupo poblacional más estudiado, sí existe una deficiencia de realización de la prueba también en ellas. En cuanto a las demás poblacionales de alto riesgo, como hombres que tienen sexo con hombres, sexoservidoras, personas que usan drogas inyectables y sus parejas, al no ser objetivo obligatorio de realización de pruebas diagnósticas podríamos estar subestimando la prevalencia actual real de sífilis adquirida, aunado a esto, dichos grupos también pueden sufrir un acceso deficiente a la atención médica debido al estigma y la discriminación. Lo anterior también explica el por qué la mayoría de los resultados reportados en los estudios son encabezados por población femenina en edad reproductiva. Los resultados del presente trabajo coinciden con lo antes mencionado, de los 2596 pacientes que conformaron el estudio solo 648 fueron masculinos y 1948 fueron femeninos; siendo el mayor número de pruebas realizadas en pacientes de los 20 a los 35 años; al comparar la edad del total de pacientes por género se observaron diferencias significativas con $p < 0,001$, siendo los promedios de edad de 33,31 años para el género masculino vs 30,01 años para el femenino, esto podría deberse a que la mayoría de las mujeres embarazadas en nuestro país son menores de 30 años, y es este grupo de edad el que se ha considerado más óptimo para la gestación, según nuestro país,

mientras que para el género masculino su edad reproductiva consiente un periodo más amplio.

Según un estudio realizado por Antonia Herrera Ortiz que analizó la tendencia de sífilis adquirida en nuestro país durante el periodo 2003 a 2013; a partir de 2011, el número de casos nuevos reportados por 100000 habitantes fue en aumento: 2.6, 2.87 y 3.25 durante los años 2011, 2012 y 2013, respectivamente. Si se considera este último año, se tiene una incidencia 50% mayor a la reportada 10 años antes (3.25 contra 2.13). En contraste este trabajo mostró durante todo el periodo evaluado (2016 a 2019), una prevalencia del 1%, con un total de 26 casos positivos; y respecto a su evolución se observó que en el lapso de 2016 a 2018 existió una tendencia a la disminución pasando de 1,45% en el año 2016 a 0,60% en el año 2018, pero para el año 2019 se presentó un ligero repunte alcanzando 1,01%. Aunque la prevalencia observada está por debajo de otros estudios, hay que considerar que la población estudiada fue la que tuvo la posibilidad de asistir a un laboratorio particular en la ciudad, y a pesar de que el número no parece alarmante a simple vista, sí es significativo ya que al ser una enfermedad prevenible y curable, se hubiese esperado encontrar que el descenso en la prevalencia mostrado hasta el año 2018 se mantuviera también al año siguiente, pues la diferencia entre el número de pruebas realizadas entre el 2018 y el 2019 no fue significativo, como se puede observar en la gráfica 2 de resultados; siendo reflejo de la falla en las medidas preventivas, en el diagnóstico oportuno o en su tratamiento precoz como lo han mencionado otros autores.

Respecto al grupo de edad más afectado Vázquez Campuzano, detectó que el de 21-28 años es el grupo más afectado, con el 26.9% de los casos positivos, en contraste Herrera Ortiz reportó que el grupo más afectado en su estudio correspondió al involucrado entre los 25 a 44 años, en el que se evidenció un incremento de 1.48 casos por 100 000 habitantes, incremento que se dio a expensas de la población masculina. En nuestro estudio se comparó la edad de los pacientes por resultados reactivo o no reactivo, observándose diferencias significativas con $p < 0,001$, siendo los promedios de edad de 37 años para pacientes con resultado reactivo vs 30,77 años para pacientes con resultado no

reactivo (Gráfica 6). De manera específica, según lo observado, el grupo más afectado involucró a los individuos de 30 a 35 años con 14 pruebas positivas (53.84%) en este rango de edad, mientras que antes de los 25 años y después de los 55 años no se reportó ningún caso positivo (Gráfica 7). A su vez, al categorizar a los pacientes, respecto a resultados reactivos y no reactivos, en >30 años y ≤ 30 años, se comparó la prevalencia de resultados reactivos en estos grupos de edad, observándose diferencias significativas con $p < 0,000$, donde la prevalencia de resultados reactivos fue 1,91% para >30 años vs 0,22% para ≤ 30 años, lo que indica que pacientes >30 años tienen 9,04 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo con relación a los pacientes ≤ 30 años. Todo lo anterior se asocia con la forma de transmisión más frecuente de este patógeno, ya que es el rango de edad durante el cual los afectados tienen una vida sexual más activa y se encuentran en edad reproductiva, aunque también sería interesante relacionar la elevada incidencia encontrada entre estos grupos con las actividades laborales que realizan los enfermos y definir sus prácticas sexuales de riesgo. De lo que no hay duda es que esta información nos indica que se debe destinar mayor cantidad de recursos para concientizar a la población acerca de la planificación de un embarazo, para que a las mujeres en edad reproductiva o en su primera visita prenatal se les realice la búsqueda intencionada de esta y otras ETS, así mismo incrementar los esfuerzos para concientizar respecto al uso del condón, medida que ha sido mencionada por todos los autores como altamente eficaz para evitar la transmisión, que aunque pareciera obvia de mencionar, algo con respecto a la información brindada o a los esfuerzos en educación sexual no ha funcionado en su totalidad. A su vez debemos considerar que los grupos poblacionales más jóvenes también implican una dificultad adicional para su detección ya que presentan la menor proporción de derechohabientes de los servicios de salud, por lo que, inclusive la incidencia de sífilis adquirida en esta población podría ser aún mayor, reforzando la idea de lo necesario que es hacer hincapié en las medidas preventivas en nuestra población joven.

Respecto a la prevalencia de resultado reactivo según el género, diferentes autores han mencionado una relación mayor de hombres positivos en

comparación con el género femenino; un estudio elaborado por Karen Cáceres, donde se expone la situación epidemiológica de Chile en el 2016, encontró que los hombres, representaron 63% del total de casos positivos, con una relación de 1,7 hombres por cada mujer; así mismo Roberto Vázquez Campuzano analizó la incidencia de sífilis por un periodo de 12 años en nuestro país y reportó que la mayoría de sus resultados positivos eran representados por el género masculino; a partir de la Encuesta Nacional de salud (ENSANUT) se encontró una mayor seroprevalencia en hombres con un 3.53% en comparación con 2.66% para las mujeres, es decir, una relación de 1.32 hombres por cada mujer, mientras que Herrera Ortiz reportó una incidencia de sífilis entre los hombres de 25 a 44 años de 7.24 en 2013 y para los hombres de 20 a 24 años fue de 6.77 durante el mismo año. De manera similar, nuestro estudio encontró que la prevalencia de resultado reactivo según el género, tuvo diferencias significativas, de las 26 pruebas reactivas 21 correspondieron al género masculino (80.76 % del total) y sólo 5 a femeninos (19.23 % del total), calculándose un p de $< 0,000$, siendo la prevalencia de 3,25% para el género masculino vs 0,26% para el femenino, es decir, el género masculino tiene 13,04 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo con relación al género femenino (Tabla 8), apoyando lo encontrado en América y el resto del mundo. Si comparamos la prevalencia de resultado reactivo por grupo de edad desagregado por género, para el género masculino se observó diferencias significativas en la prevalencia con $p < 0,001$, siendo las prevalencias 5,26% para >30 años vs 0,70% para ≤ 30 años, donde para hombres >30 años estos presentaron 7,89 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo con relación a los hombres ≤ 30 años. Mientras que en el género femenino no se observaron diferencias significativas por grupo de edad (Tabla 9), por lo que continúa la incógnita sobre las características sociodemográficas, de estilos de vida y comportamiento sexual de los hombres jóvenes entre los que se detectó el incremento de esta enfermedad. Ahora bien, es importante mencionar que este grupo poblacional también es de gran importancia en el ámbito de la salud reproductiva ya que quienes están infectados

pueden contagiar a sus parejas mujeres y, con esto, los casos de sífilis congénita podrían incrementarse.

Para la disminución de la prevalencia de sífilis adquirida y, como consecuencia, de la sífilis congénita, se recomienda implementar estrategias como el diagnóstico oportuno (donde el uso de pruebas rápidas ha sido ampliamente utilizado) y por tanto su tratamiento precoz, el reporte de casos sospechosos ante el sistema de salud, la identificación y evaluación de contactos de las personas infectadas, el refinamiento en el análisis epidemiológico en la población con comportamientos sexuales de riesgo, el establecimiento de un plan de contención ante la presencia de brotes de sífilis y la consideración de mejoras en los algoritmos diagnósticos en relación a las poblaciones de riesgo y nivel socioeconómico.

11. CONCLUSIONES

- La prevalencia de sífilis, basada en la prueba inmunocromatográfica, encontrada en la institución CEDITSA fue del 1%, la cual se sitúa por debajo de la media nacional.
- La edad promedio de los pacientes afectados fue de 37 años.
- La prevalencia de resultados reactivos fue de 1,91% para los >30 años.
- Los pacientes >30 años tienen 9,04 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica con relación a los pacientes ≤30 años.
- El género más afectado fue el masculino con una prevalencia de 3,25%.

- El género masculino tiene 13,04 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo en la prueba inmunocromatográfica con relación al género femenino.
- La prevalencia de resultado reactivo en el género masculino fue de 5,26% para >30 años.
- Los hombres >30 años tienen 7,89 veces más probabilidad de presentar un resultado reactivo con relación a los hombres ≤30 años.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Callejas-Rojo, F., Serna-Quintana, G., & Cardona-Arias, J. A. (2017). Frecuencia de reactividad a la prueba VDRL y de positividad para *Chlamydia* spp, VIH y virus de la hepatitis B y C en una institución prestadora de servicios de la salud de Medellín, 2015. *CES Medicina*, 31(1), 27-37.
2. Cáceres, K. (2018). Situación epidemiológica de sífilis (CIE 10: A50-A53. 9). Chile, 2016. *Revista chilena de infectología*, 35(3), 284-296.
3. Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Sífilis. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14869:sti-syphilis&Itemid=3670&lang=es
4. Pinilla, G., Campos, L., Durán, A., Navarrete, J., & Muñoz, L. (2018). Detección de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* para el diagnóstico de sífilis congénita mediante reacción en cadena de la polimerasa anidada. *Biomédica*, 38(1), 128-135.
5. Vázquez-Campuzano, R., Galnares-Olalde, J. A., Blachman-Braun, R., & Berebichez-Fridman, R. (2014). Doce años de experiencia en el diagnóstico de sífilis en México (periodo 2001-2012). *Gaceta Médica de México*, 150(s1), 5-10.
6. Berdasquera Corcho, D., Lazo Álvarez, M. Á., Galindo Santana, B. M., & Gala González, A. (2004). Sífilis: pasado y presente. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 42(2), 0-0.
7. Ros-Vivancos, C., González-Hernández, M., Navarro-Gracia, J. F., Sánchez-Payá, J., González-Torga, A., & Portilla-Sogorb, J. (2018). Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(6), 485.
8. Tampa, M., Sarbu, I., Matei, C., Benea, V., & Georgescu, S. R. (2014). Brief history of syphilis. *Journal of medicine and life*, 7(1), 4–10.

9. Quattordio, L. E., Milani, P. L., & Milani, H. L. (2004). Diagnóstico serológico de sífilis Correlación de resultados según técnicas disponibles en el laboratorio. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 38(3), 301-306.
10. Organización Mundial de la Salud. (14 de junio de 2019). Infecciones de transmisión sexual. Recuperado de [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
11. Ortiz-Serrano, R., Herrera-Galindo, V. M., & Acuña-Pradilla, C. (2014). Frecuencia de solicitud y prevalencia de reactividad de la prueba no treponémica (VDRL) en pacientes con aborto en el Hospital Local del Norte de Bucaramanga, Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 65(1), 16-21.
12. Seña, A. C., White, B. L., & Sparling, P. F. (2010). Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clinical Infectious Diseases*, 51(6), 700-708.
13. Larsen, S. A., Steiner, B. M., & Rudolph, A. H. (1995). Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clinical microbiology reviews*, 8(1), 1-21.
14. Álvarez Carrasco, R. I. (2018). Interpretación de las pruebas diagnósticas de sífilis en gestantes. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3), 345-352.
15. Bravo, T. C. (2003). El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 50(2), 82-96.
16. LaFond, R. E., & Lukehart, S. A. (2006). Biological basis for syphilis. *Clinical microbiology reviews*, 19(1), 29-49.
17. Herrera-Ortiz, A., Uribe-Salas, F. J., Olamendi-Portugal, M., García-Cisneros, S., Conde-Glez, C. J., & Sánchez-Alemán, M. A. (2015). Análisis de la tendencia de sífilis adquirida en México durante el periodo 2003-2013. *salud pública de méxico*, 57, 335-342.

18. Radolf, J. D., Deka, R. K., Anand, A., Šmajš, D., Norgard, M. V., & Yang, X. F. (2016). *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, 14(12), 744.
19. Kojima, N., & Klausner, J. D. (2018). An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Current Epidemiology Reports*, 5(1), 24–38. doi:10.1007/s40471-018-0138-z
20. Kofoed, K., Gerstoft, J., Mathiesen, L. R., & Benfield, T. (2006). Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sexually transmitted diseases*, 33(3), 143-148.
21. Noda, A. A., Rodríguez, I., Grillová, L., Bosshard, P. P., & Lienhard, R. (2019). Accuracy of PCR and serological testing for the diagnosis of primary syphilis: Both tests are necessary. *International journal of STD & AIDS*, 30(11), 1087-1094.
22. Monroig, J. R., Novell, X. F., & de Vega, I. F. (2017). Diagnóstico serológico de la sífilis. Avances y estado actual. *Piel*, 32(9), 577-579.
23. Bravo, T. C. (2003). Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM*, 46(6), 236-242.
24. Contreras, E., Zuluaga, S. X., & Ocampo, V. (2011). Sífilis: la gran simuladora. *Infectio*, 12(2).
25. López-Hontangas, J. L., & Frasset, J. Sífilis: una revisión actual, Servicio de Microbiología. Hospital La Fe. Valencia. *Revista Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Acceso a internet: <http://www.seimc.org/control/index.asp>.
26. Meléndez-Herrada, E., Ramírez, M., Sánchez, G., & Cravioto, A. (2008). Estrategias de investigación para el desarrollo de una vacuna contra la sífilis. *Rev Fac Med UNAM*, 51(1), 18-23.
27. Larrondo Muguercia, R. J., González Angulo, A. R., Hernández García, L. M., & Larrondo Lamadrid, R. P. (1999). La técnica serológica del VDRL: Indicaciones y manejo en la atención primaria. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 15(5), 570-573.

28. Emerson, C. R. (2009). Syphilis: A review of the diagnosis and treatment. *The Open Infectious Diseases Journal*, 3(1).
29. Corvelo, T. C. D. O., Casal, C. A. D., Costa, I. B., Silva, M. O. D., & Araújo, E. D. C. (2011). Molecular detection of *Treponema pallidum* sp. pallidum in blood samples of VDRL-seroreactive women with lethal pregnancy outcomes: a retrospective observational study in northern Brazil.
30. Rodríguez González, I., Fernández Molina, C., & Martínez Salgueiro, M. B. (2006). Falsos biológicos positivos por VDRL en el diagnóstico serológico de la sífilis. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 58(1), 0-0.
31. Pastuszczak, M., Kotnis-Gąska, A., Jakubowicz, B., Martyka, I., Bociaga-Jasik, M., & Wojas-Pelc, A. (2018). Utility of antitreponemal IgM testing in the diagnosis of early and repeat syphilis among HIV-infected and non-infected patients. *International journal of STD & AIDS*, 29(9), 890-894.
32. Pastuszczak, M., Kotnis-Gąska, A., Jakubowicz, B., Martyka, I., Bociaga-Jasik, M., & Wojas-Pelc, A. (2018). Utility of antitreponemal IgM testing in the diagnosis of early and repeat syphilis among HIV-infected and non-infected patients. *International journal of STD & AIDS*, 29(9), 890-894.
33. Benzaken, A. S., Sabido, M., Galban, E., Pedroza, V., Araujo, A. J. G., Peeling, R. W., & Mabey, D. (2011). Field performance of a rapid point-of-care diagnostic test for antenatal syphilis screening in the Amazon region, Brazil. *International journal of STD & AIDS*, 22(1), 15-18. doi:10.1258/ijsa.2010.010145
34. Bronzan, R. N., Mwesigwa-Kayongo, D. C., Narkunas, D., Schmid, G. P., Neilsen, G. A., Ballard, R. C., ... & Dlali, P. (2007). Onsite rapid antenatal syphilis screening with an immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. *Sexually transmitted diseases*, 34(7), S55-S60.
35. Montoya, P. J., Lukehart, S. A., Brentlinger, P. E., Blanco, A. J., Floriano, F., Sairosse, J., & Gloyd, S. (2006). Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for

- antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bulletin of the World Health Organization*, 84, 97-104.
36. Nessa, K., Alam, A., Chawdhury, F. A. H., Huq, M., Nahar, S., Salauddin, G., & Rahman, M. (2008). Field evaluation of simple rapid tests in the diagnosis of syphilis. *International journal of STD & AIDS*, 19(5), 316-320.
 37. Kashyap, B., Sagar, T., & Kaur, I. R. (2015). Utility of immunochromatographic assay as a rapid point of care test for screening of antenatal syphilis. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*, 36(2), 162–165. doi:10.4103/0253-7184.167159
 38. Bala, M., Singh, V., Muralidhar, S., & Ramesh, V. (2013). Assessment of reactivity of three treponemal tests in non-treponemal non-reactive cases from sexually transmitted diseases clinic, antenatal clinic, integrated counselling and testing centre, other different outdoor patient departments/indoor patients of a tertiary care centre and peripheral health clinic attendees. *Indian journal of medical microbiology*, 31(3), 275.
 39. Olugbenga, I., Taiwo, O., Laverty, M., Ngige, E., Anyaike, C., Bakare, R., Taylor, M. M. (2018). Clinic-based evaluation study of the diagnostic accuracy of a dual rapid test for the screening of HIV and syphilis in pregnant women in Nigeria. *PloS one*, 13(7), e0198698. doi:10.1371/journal.pone.0198698
 40. Villagra, V., Goldman, M., Bobadilla, M. L., Olmedo, G., Cabra, M., & Alfonso, V. (2016). Desempeño de una prueba rápida para el diagnóstico de sífilis en mujeres puérperas. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(3).
 41. Seña, A. C., White, B. L., & Sparling, P. F. (2010). Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. *Clinical Infectious Diseases*, 51(6), 700-708. doi:10.1086/655832
 42. Klausner J. D. (2019). The great imitator revealed: syphilis. *Topics in antiviral medicine*, 27(2), 71–74.

43. Salado-Rasmussen, K. (2015). Syphilis and HIV co-infection. *Epidemiology, treatment and molecular typing of Treponema pallidum. Dan Med J*, 62(12), B5176.
44. Mehra, B., Bhalla, P., Rawat, D., & Saxena, S. (2015). An Audit of VDRL Testing from an STI Clinic in India: Analysing the Present Scenario with Focus on Estimating and Optimizing the Turnaround Time. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(8), IC01.
45. Álvarez-Carrasco, R., Espinola-Sánchez, M., Angulo-Mendez, F., Cortez-Carbonell, L., & Cabezudo-Reátegui, M. (2018). Aplicación del algoritmo inverso para diagnóstico de sífilis gestacional en el Instituto Nacional Materno Perinatal, Perú. 2011-2017. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 83(4), 359-367.
46. Isaac, M. C., Arencibia, J. C., & Llerena, C. R. P. (2013). Evaluación de las características funcionales del juego de reactivos VDRL Plus. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 65(2), 234-241.
47. Gallo Vaulet, L., Morando, N., Casco, R. y col. Evaluación de la utilidad de una prueba rápida de sífilis en una clínica de enfermedades de transmisión sexual en Buenos Aires, Argentina. *Sci Rep* 8, 7542 (2018) doi: 10.1038 / s41598-018-25941-4
48. Mehra, B., Bhattar, S., Saxena, S., Rawat, D., & Bhalla, P. (2016). Evaluation of SD BIOLINE Syphilis 3.0 for Rapid Diagnosis of Syphilis: Report from a Regional Sexually Transmitted Infection Reference Laboratory in North India. *Journal of laboratory physicians*, 8(1), 36–40. doi:10.4103/0974-2727.176239
49. Rogozińska, E., Kara-Newton, L., Zamora, J. R., & Khan, K. S. (2017). On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(5), 734-741.
50. Bala, M., Toor, A., Malhotra, M., Kakran, M., Muralidhar, S., & Ramesh, V. (2012). Evaluation of the usefulness of Treponema pallidum hemagglutination test in the diagnosis of syphilis in weak reactive Venereal

- Disease Research Laboratory sera. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*, 33(2), 102–106. doi:10.4103/0253-7184.102117
51. Phang Romero Casas, C., Martyn-St James, M., Hamilton, J., Marinho, D. S., Castro, R., & Harnan, S. (2018). Rapid diagnostic test for antenatal syphilis screening in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 8(2), e018132. doi:10.1136/bmjopen-2017-018132
 52. Lasagabaster, M. A., & Guerra, L. O. (2019). Sífilis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(6), 398-404.
 53. Klinger, G. A. M. (2014). Secundarismo sífilítico en infección por VIH, con fenómeno de Prozona. *Acta Médica Colombiana*, 39(1), 69-71.
 54. García, P., Grassi, B., Fich, F., Salvo, A., Araya, L., Abarzúa, F., ... & León, E. P. (2011). Laboratory diagnosis of *Treponema pallidum* infection in patients with early syphilis and neurosyphilis through a PCR-based test. *Revista chilena de infectología: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 28(4), 310-315.
 55. Sáez Pozas, N., Delgado Cabrera, C., Romero Ahumada, F., & Báez Dueñas, R. M. (1997). El diagnóstico de laboratorio de la sífilis: Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 13(1), 43-48.
 56. Estrada, M. S. (2011). Las pruebas rápidas en la promoción, prevención y diagnóstico de la sífilis. *Infectio*, 12(4).
 57. Kamb, M., Schwartz-Benzaken, A., Karem, K., Matheu, J., & Pérez, F. (2015). Orientación para el diagnóstico de la sífilis en América Latina y el Caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos. *Washington: OPS/OMS*, 32.
 58. Calderon-Anyosa, R., Ponce, O. J., Tapia-Tapia, J. C., & García, P. J. (2012). Aplicación de pruebas rápidas para el diagnóstico de sífilis en zonas rurales. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 29, 160-161.

59. Cherneskie, T. An Update and Review of the Diagnosis and Management of Syphilis. Region II STD/VIH Prevention Training Center; New York City Department of Health and Mental Hygiene, New York, NY: 2006
60. Enfermedades de transmisión sexual en el adolescente y adulto que producen úlceras genitales: herpes, sífilis, chancroide, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal. México: Secretaría de Salud. 2009