

## TEMA DE REVISIÓN

# SÍFILIS CONGÉNITA: EL SILENCIO DE UNA EPIDEMIA

### **Congenital syphilis: the silence of an epidemic**

*Carlos Velásquez<sup>1</sup>*

#### **RESUMEN**

Con la importancia que adquirió la lucha mundial contra el virus de inmunodeficiencia humana, la sífilis congénita (SC) se ha mantenido como una epidemia silenciosa que ha estado incrementando los indicadores de mortalidad y morbilidad fetal/neonatal. Epidemiológicamente los mayores índices de SC se encuentran en países donde el sistema sanitario no es el más adecuado para la atención de la madre y el niño de allí que se hable que la tasa de SC es un indicador negativo de los sistemas de salud. Algunas condiciones, como la dificultad de su diagnóstico y los cambios de criterios para su determinación, no han permitido tener información confiable acerca de su impacto, aunque es evidente que países del tercer mundo sobre todo de África Subsahariana se ven más afectados por esta. La SC puede manifestarse en muerte fetal con aborto espontáneo después del primer trimestre de gestación, o natimortos en un 30 a 40%; o puede culminar en el parto de un recién nacido prematuro con evidentes signos clínicos de infección; o nacer completamente asintomático. Su presentación clínica va a depender del grado de compromiso orgánico por la respuesta inmunológica al treponema desde la etapa fetal. La terapia de elección es la penicilina, pero la mejor forma de eliminarla es el diagnóstico y tratamiento de la sífilis materna durante el embarazo.

**Palabras claves:** Sífilis congénita, Sífilis Latente, muerte fetal, prematuro (fuente: DeCS BIREME).

#### **SUMMARY**

With the importance that it acquired the global fight against human immunodeficiency virus, congenital syphilis (CS) it has remained a silent epidemic that has seen increasing mortality and morbidity indicators fetal / neonatal. Epidemiologically the highest rates of CS are in countries where the health system is not the most suitable for the care of the mother and child so that it talks to the CS rate is a negative indicator of health systems. Some conditions, such as the difficulty of diagnosis and changes of criteria for its determination, not allowed to have reliable information about its impact, although it is clear that third world countries even more from sub-Saharan Africa are most affected by this. The SC can appear in fetal death and spontaneous abortion after the first trimester of pregnancy, or stillbirth by 30 to 40%, or can culminate in the birth of a premature infant with obvious clinical signs of infection, or birth completely asymptomatic. Its clinical presentation will depend on the degree of organ involvement by the immune response to *Treponema* from the fetal stage. The therapy of choice is penicillin, but the best way to eliminate is the diagnosis and treatment of maternal syphilis during pregnancy.

**Keywords:** Congenital syphilis, latent syphilis, stillbirth, premature (source: MeSH NLM).

#### **1. LA EPIDEMIOLOGÍA**

La sífilis congénita (SC) es considerada un problema de salud pública en los países del tercer mundo debido a los altos indicadores de mortalidad fetal y neonatal producto de la infección materna no diagnosticada o tratada oportunamente; un caso de SC traduce un inadecuado sistema sanitario donde falla una de las principales actividades dirigidas a la protección de la salud materna y neonatal como es el adecuado control prenatal.

A pesar de las controversias del origen de la sífilis, de manera inobjetable se conoció por su contundencia en Europa a fines del siglo XV, convirtiéndose en una rápida epidemia multinacional donde el aspecto sexual era el predominante y con características clínicas que la hicieron rápidamente conocida y temida. En esa época comienzan a describirse, de igual manera, los primeros casos descritos en recién nacidos y que eran relacionados a las madres con sífilis que daban de lactar. Aunque persiste la controversia en torno a si fueron realmente los españoles quienes

1 Médico Pediatra. Departamento de Neonatología. Instituto Nacional Materno Perinatal.

llevaron la sífilis al viejo continente, hay indicios de que Cristóbal Colón padeció la enfermedad y murió de ella en 1506 en Valladolid (España). A lo largo de la historia, muchos personajes, como Beethoven, Donizetti, Schubert, Schumann, Van Gogh y Hitler, han padecido de sífilis.<sup>1</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 3.3 millones de niños nacen muertos al año, y más de 4 millones fallecen antes de los primeros 28 días de vida<sup>2</sup>. La SC representa una importante causa de mortalidad en este período, algunos reportes refieren que puede significar alrededor del 26% de los natimueertos<sup>3</sup>.

Se calcula que, cada año en todo el mundo, más de 2 millones de mujeres contraen sífilis durante el embarazo (sífilis gestacional), casi el 25% de ellas en América Latina y el Caribe, resultando en el nacimiento de entre 728,547 y 1,527,560 de sífilis congénita anualmente de los cuales entre 164.000 y 344.000 niños pertenecen a la región latinoamericana<sup>4</sup>. De igual manera en Estados Unidos se observa un incremento significativo de la sífilis congénita en los últimos años<sup>5</sup>. La transmisión materno infantil de la sífilis se considera que es la segunda causa de mortalidad fetal prevenible, después del paludismo<sup>6</sup>. La tasa estimada de transmisión vertical de la sífilis en mujeres no tratadas es de 70 – 100% para sífilis

primaria; 67% para sífilis secundaria; 40 – 83% para sífilis latente; 10% para sífilis terciaria.<sup>7</sup>

Según la OPS, en el Perú entre los años 2012 al 2014, la tasa de incidencia de SC osciló entre 0,48 y 0,57 por mil recién nacidos vivos (RNV). En el año 2014 fueron tamizadas para sífilis 67,7% de mujeres embarazadas, 79,9% de las que tuvieron sífilis recibieron tratamiento, y se notificaron 270 casos confirmados de SC. Las brechas encontradas tanto en el tamizaje materno y el inicio de tratamiento a la gestante con sífilis pueden explicar el motivo por el cual se mantiene el problema de SC en el país<sup>8</sup>.

La OMS estima que cada año la sífilis materna es responsable de 460,000 abortos o natimueertos, 270,000 casos de SC y el nacimiento de 270,000 nacimientos prematuros o de bajo peso. Hay datos limitados de las consecuencias de la sífilis materna no tratada en el feto y el neonato. Los resultados adversos del embarazo son 12 veces más en mujeres con sífilis que en la mujer seronegativa<sup>9</sup>.

Varios estudios hacen mención acerca de la frecuencia de efectos adversos de la sífilis materna no tratada, lo cierto es que estos efectos adversos promedian un 65% de los productos de madre con sífilis. Con estas estimaciones se puede realizar una aproximación del impacto de la sífilis materna sobre la morbimortalidad perinatal (tabla 1)<sup>10</sup>

Tabla 1: Eventos adversos en la culminación del embarazo de gestantes con sífilis. Diferentes autores.

	1917 Harnman	1951 Ingraham	1987 Schulz	1990 Hira	2000 Global Burden of STI	2000 Watson-Jones
Aborto	17%	22%	30-40%	22%	20%	25%
Natimueertos	23%	12%	10-20%	No datos	15%	No datos
Sífilis congénita	21%	33%	10-20%	2%	20%	No datos
Prematuridad	No datos	No datos	No datos	33%	20%	25%
Algún efecto adverso	61%	67%	50-80%	57%	75%	49%

Tomado de *The Global elimination of congenital syphilis : rationale and strategy for action. World Health Organization 2007 (10)*

## 2. EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SC es difícil, ya que los anticuerpos maternos no treponémicos y treponémicos IgG pueden transferirse a través de la placenta al feto, lo que complica la interpretación de las pruebas serológicas reactivas para sífilis en recién nacidos.

El cambio de definición de caso de SC varió de los criterios clásicos de Kauffman a los sugeridos por el centro de Control de Infecciones (CDC), en 1988, este cambio de criterios diagnósticos originó variaciones en las tasas de la enfermedad entre los países que actualmente han sido resueltas. Los criterios de la CDC incluyen a todos los recién nacidos con evidencia clínica de sífilis activa como aquellos que no tienen serología pero que son hijos de madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada. En la tabla 2 observamos algunas de las diferencias entre los criterios de Kauffman y de la CDC para la definición de caso de SC<sup>11</sup>.

Tabla 2 Criterios diagnóstico de sífilis congénita

Criterios de Kauffman	Criterios de la CDC
<ul style="list-style-type: none"> <li>Definitivo</li> </ul> <p>Treponema pálido por campo oscuro o hallazgo histológico</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmado</li> </ul> <p>Demostración por laboratorio del Treponema</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Probable</li> </ul> <p>Incremento del título de VDRL en 3 meses o que no revierte después de 4 meses</p> <p>Un criterio mayor o dos criterios menores y un test serológico para sífilis positivo o FTA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presuntivo</li> </ul> <p>Todo niño de madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada</p> <p>Todo niño con prueba serológica positiva y hallazgos compatibles con sífilis; VDRL en LCR o LCR con células &gt; 5 o proteínas &gt; 50 sin otra causa</p>
<p>Un criterio mayor y un criterio menor</p>	<p>Test de Ig para sífilis reactivo</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Posible</li> </ul> <p>Un test de FTA reactivo sin criterios clínicos</p>	<p>NATIMUERTO SIFILITICO</p> <p>Muerte fetal mayor de 6 semanas o peso mayor de 500 gr de madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada</p>

Criterios mayores: condiloma lata, osteocondritis, periostitis, rinitis hemorrágica. Criterios menores: cicatrices en los labios, lesiones mucocutáneas, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, anemia hemolítica, signos neurológicos,

Al utilizar los criterios de la CDC se incrementa la sensibilidad de los reportes de casos de sífilis congénita, aunque se incluyen casos de alto riesgo pero que no necesariamente se encuentran infectados.

Según la CDC de Atlanta en su guía para infecciones de transmisión sexual en su capítulo de Sífilis Congénita, para el diagnóstico de SC no se recomienda la detección sistemática de sueros recién nacidos o sangre del cordón umbilical, ya que el diagnóstico en este momento no previene la SC sintomática en algunos recién nacidos y su negatividad no confirma que el niño no sea portador del treponema. Por lo tanto, las decisiones de diagnóstico y esquemas de tratamiento deben tomarse sobre la base de 1) identificación de sífilis en la madre; 2) adecuación del tratamiento materno; 3) presencia de evidencia clínica, de laboratorio o radiográfica de sífilis en el neonato; y 4) comparación de títulos serológicos maternos (durante el parto) y neonatales no treponémicos utilizando la misma prueba, preferiblemente realizada por el mismo laboratorio. Todos los recién nacidos de madres que tienen resultados reactivos no treponémicos y treponémicos deben evaluarse con una prueba serológica cuantitativa no treponémica (RPR o VDRL) realizada en el suero del recién nacido. El protocolo no recomienda realizar una prueba treponémica (es decir, TP-PA, FTA-ABS, EIA o CIA) en suero neonatal porque es difícil de interpretar<sup>12,13</sup>.

En el Perú, a pesar de existir todos los medios de diagnóstico para sífilis, con mayor frecuencia son utilizadas las pruebas rápidas para sífilis PRS como prueba treponémica y la reagina plasmática rápida RPR como prueba no treponémica por su facilidad en la toma de muestra y la rapidez de los resultados

obtenidos lo que permite una intervención oportuna. La PRS tiene una sensibilidad que bordea el 97% y una sensibilidad del 98%<sup>14</sup> llegando en algunos casos al 100%<sup>15</sup> lo cual con una prueba positiva permite establecer que la gestante tiene o ha tenido sífilis. Las pruebas RPR y VDRL tienen una sensibilidad similar y pueden utilizarse para la cuantificación de los anticuerpos séricos. El título sérico refleja el grado de actividad de la enfermedad<sup>16</sup>. Esta combinación de pruebas, llamadas también algoritmo reverso<sup>17</sup> por iniciarse con una prueba confirmatoria seguida de una prueba de tamizaje, han demostrado su efectividad para el diagnóstico precoz de sífilis en la gestante que permite el tratamiento oportuno para disminuir la transmisión vertical del treponema.<sup>18,19</sup>

### 3. LA FISIOPATOLOGÍA Y LA CLÍNICA

Para poder comprender las diferentes formas clínicas en que se presenta la sífilis congénita, que varía desde la muerte fetal hasta la ausencia de sintomatología en el neonato, es necesario conocer algunos factores que influyen en la presencia o ausencia de ellos.

En el pasado se suponía que los treponemas no cruzaban la placenta hasta después de las 20 semanas de gestación. Los investigadores consideraban que la capa de células de Langhans del citotrofoblasto constituía una barrera placentaria eficaz contra la infección durante las primeras semanas. Sin embargo, esta teoría tuvo que ser descontinuada una vez que se descubrió que la capa de células Langhans persistía durante todo el embarazo<sup>20</sup> y se encontraba en mujeres que finalmente transmitieron el treponema al feto. Además, en 1974, Harter Benirschke examinó tejido fetal de abortos espontáneos de mujeres con sífilis, identificando espiroquetas en abortos de 9 y 10

semanas de gestación<sup>21</sup>. Aunque en la actualidad es evidente que los treponemas atraviesan la placenta en la gestación temprana, hay pocas pruebas de los efectos adversos que pueda producir este hecho en el feto. Las lesiones encontradas en los fetos de madre sífilítica se caracterizan por infiltración perivascular por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, con endarteritis y extensa de fibrosis. Estas lesiones típicas reflejan una respuesta inflamatoria, y algunos investigadores han sugerido un importante papel de las citoquinas en la fisiopatología<sup>22</sup>. Trabajos adicionales sugieren que la interacción del *T. pallidum* con el endotelio vascular podría ser un importante evento temprano en la respuesta inmune cuyo resultado es el inicio de la cascada inflamatoria<sup>23,24</sup>. La patología sugiere la participación de varios órganos, con una extensa respuesta inflamatoria. Las manifestaciones reflejan, en parte, la madurez inmunológica del feto - una observación que fue formulada por Silverstein hace más de 40 años<sup>25</sup>. En general, no es hasta la edad de 22 semanas que el feto es capaz de montar consistentemente una respuesta inmunitaria a la infección.<sup>26</sup> Los niveles de

interleuquinas, interferones y del factor de necrosis tumoral son mucho más bajos en los recién nacidos prematuros que en los nacidos a término – este es un hallazgo importante dado el papel central que pueden desempeñar las citoquinas en la fisiopatología de la sífilis congénita. Sin embargo, otros componentes del sistema inmunitario - tales como la función de las células T - están lejos de ser competentes en la gestación temprana<sup>27</sup>. Aunque aún no está claro por qué algunos fetos son más afectados que otros y hay poca información para explicar el patrón de participación, algunos trabajos de investigación nos ayudan a comprender mejor la secuencia de afectación. Por ejemplo Hollier y colaboradores en estudios realizados en fetos de gestantes con sífilis encontraron que la función hepática anormal representa una primera manifestación de una verdadera infección, antes del crecimiento hepático.<sup>28</sup>

Anatomo-patológicamente los hallazgos más frecuentes en sífilis congénita los podemos observar en la tabla 3.<sup>29</sup>

Tabla 3: Patología del daño fetal por sífilis

Órgano	Características
Placenta	Adelgazamiento de la placenta; vellositis con infiltración endovascular y perivascular
Hígado	Inflamación en el estroma intersticial y en la red perivascular
Pulmones	La lesión clásica es la "neumonía alba"; el órgano es blanco amarillento, blando, firme, y alargado. El tejido conectivo está incrementado
Tracto gastrointestinal	Inflamación mucosa y submucosa e infiltración mononuclear
Páncreas	Infiltrado inflamatorio perivascular
Riñón	Daño secundario por depósito de inmunocomplejos (similar a la glomerulonefritis del adulto), infiltrado inflamatorio perivascular que involucra el tejido intersticial
Sistema Nervioso Central	Involucramiento meníngeo con adelgazamiento de la meninges basilar y endoarteritis; injuria neuronal dependiente del intenso involucramiento de los vasos sanguíneos
Sistema óseo	Se puede presentar osteocondritis, periostitis, y osteomielitis. Estos hallazgos pueden reflejar cambios tróficos no específicos resultantes de la infección generalizada severa más que el efecto directo del treponema.

Modificado de Stuart Berman, *Maternal Syphilis: pathophysiology and treatment*.  
Bulletin of WHO 2004<sup>29</sup>

La SC, como se ha referido antes, puede traducirse en muerte fetal con aborto espontáneo, generalmente después del primer trimestre de gestación<sup>30</sup>, o natimueertos en un 30 a 40%; o puede culminar en el parto de un recién nacido prematuro con evidentes signos clínicos de infección; o nacer completamente asintomático.<sup>31</sup>

Cuando se produce la infección del feto, todos los órganos son afectados debido a la siembra por la diseminación de espiroquetas. Como se manifestó anteriormente, la hepatitis aparece como la más temprana manifestación y puede ser diagnosticada mediante la elevación de las transaminasas en sangre fetal; la anemia y trombocitopenia ocurre más tardíamente y se va a manifestar mediante un cuadro de hidrops fetal o edema difuso por insuficiencia cardíaca; una prueba negativa de Coombs contribuye al diagnóstico<sup>32</sup> Puede desarrollarse también, retardo de crecimiento intrauterino.<sup>33</sup>

A pesar que la triada clásica de la sífilis congénita precoz incluye el pénfigo palmo-plantar, la coriza sifilítica y la hepatoesplenomegalia, el niño con SC puede presentar una gran variabilidad de afecciones, como podemos observar en la tabla 4.<sup>34,35,36</sup>

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en sífilis congénita

Afecciones viscerales	Hepatomegalia
	Esplenomegalia periesplenitis
Afecciones mucocutaneas	Pénfigo palmo-plantar
	Sífilides maculo-papulosas
	Condilomas
	Rágades o cicatrices peribucales y en las márgenes del ano
	Petequias
	Alopecia anterior
	Paroniquia-perionixis sifilítica
Rinitis o coriza sifilítica	
Afecciones óseas	Periostitis y desmineralización cortical en las áreas de metáfisis y diáfisis de los huesos largos
	Osteocondritis que se presenta en articulaciones principalmente rodillas, tobillos, muñecas, y codos
	Pseudoparálisis de Parrot
	Signo de Wimberger: la desmineralización o destrucción de la parte superior de la tibia medial
Afección del sistema nervioso	Leptomeningitis sifilítica aguda
	Neurosífilis meningovascular crónica
Otras afecciones	Anemia, trombocitopenia, leucopenia, y leucocitosis
	Corioretinitis
	Glomerulopatía luética
	Aortitis sifilítica
	Neumonía alba
	Miocarditis

#### 4. EL TRATAMIENTO

El mercurio y el arsénico fueron dos de los remedios más utilizados para el tratamiento de la sífilis, y también de los más temidos, debido a las complicaciones que producían. Aunque August von Wassermann en 1906 inventó la primera prueba de sangre para detectar la sífilis, no se contó con un tratamiento eficaz hasta 1943, cuando la penicilina, descubierta en 1928 por el bacteriólogo británico Alexander Fleming, se utilizó por vez primera con buenos resultados para tratar la enfermedad.<sup>37</sup>

La decisión terapéutica se realiza basada en varios criterios que incluyen la identificación de la sífilis en la madre, el adecuado tratamiento materno, la presencia clínica, laboratorio o radiográfica de evidencia de sífilis en el neonato; y la comparación de los títulos serológicos no treponémicos entre la madre (en el momento del parto) y el recién nacido (38). La penicilina es la única droga que se utiliza para el tratamiento del neonato con diagnóstico de sífilis, en dosis de penicilina G acuosa 100.000 u/Kg/d endovenosa por 10 días si la enfermedad neonatal es probable o altamente probable, en un

niño con madre con sífilis sin tratamiento o tratamiento inadecuado, si existe sintomatología o estigmas de sífilis congénita en el niño y si la prueba no treponémica del hijo es cuatro veces mayor que el de la madre. La penicilina G benzatínica en dosis de 50,000 u/Kg intramuscular en una sola dosis, se utiliza si se tiene a un recién nacido de madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada asintomático con títulos de prueba no treponémica menor de cuatro veces el título de la madre, con exámenes de laboratorio negativos, o de madre con terapia adecuada antes del embarazo y títulos de prueba no treponémica baja o estable *Tabla 5.*<sup>12</sup>

*Tabla 5. Evaluación y tratamiento en neonatos (niños menores de 30 días). (\*)*

	Escenario 1- Sífilis congénita altamente probable o confirmada	Escenario 2- Sífilis congénita posible	Escenario 3- Sífilis congénita menos probable	Escenario 4- Sífilis congénita poco probable
<b>Criterios</b>	Examen clínico anormal consistente con sífilis congénita o Prueba no treponémica 4 veces las diluciones de la madre o Test de campo oscuro positivo o PCR positivo de lesiones o fluidos corporales	Neonato con examen clínico normal, y título de prueba no treponémica que no es mayor a 4 veces el de la madre y: Madre no tratada, inadecuadamente tratada, o no tiene evidencia de tratamiento recibido o Madre tratada con eritromicina u otro régimen sin penicilina Madre recibió tratamiento recomendado en el último mes antes del parto	Neonato con examen clínico normal, y título de prueba no treponémica que no es mayor a 4 veces el de la madre y: Madre que fue tratada durante el embarazo adecuadamente y antes de 4 semanas del parto o Madre sin evidencia de reinfección	Neonato con examen clínico normal, y título de prueba no treponémica que no es mayor a 4 veces el de la madre y: Madre con tratamiento adecuado antes del embarazo o Madre con títulos de prueba no treponémica que se mantienen bajos durante toda la gestación y el parto
<b>Evaluación recomendada</b>	LCR: VDRL, conteo celular y proteínas Hemograma y cuenta de plaquetas Otros test: radiografía de huesos largos, radiografía de tórax, test de función hepática, neuroimágenes, examen oftalmológico y auditivo	LCR: VDRL, conteo celular y proteínas Hemograma y cuenta de plaquetas Radiografía de huesos largos	No se recomienda ninguna evaluación	No se recomienda ninguna evaluación
<b>Radiografía de huesos largos</b>	Penicilina G acuosa cristalina 50,000 ui x Kg cada 12 h los primeros 7 días y posteriormente cada 8 h hasta completar 10 días Penicilina G procaínica 50,000ui x Kg cada 24 h por 10 días	Penicilina G acuosa cristalina 50,000 ui x Kg cada 12 h los primeros 7 días y posteriormente cada 8 h hasta completar 10 días Penicilina G procaínica 50,000 ui x Kg cada 24 h por 10 días Penicilina G benzatínica 50,000 ui x Kg dosis única	Penicilina G benzatínica 50,000 ui x Kg dosis única	No requiere tratamiento o Penicilina G benzatínica 50,000 ui x Kg dosis única si no se asegura el seguimiento
<b>Regímenes recomendados</b>	Penicilina G acuosa cristalina 50,000 ui x Kg cada 12 h los primeros 7 días y posteriormente cada 8 h hasta completar 10 días Penicilina G procaínica 50,000ui x Kg cada 24 h por 10 días	Penicilina G acuosa cristalina 50,000 ui x Kg cada 12 h los primeros 7 días y posteriormente cada 8 h hasta completar 10 días Penicilina G procaínica 50,000 ui x Kg cada 24 h por 10 días Penicilina G benzatínica 50,000 ui x Kg dosis única Penicilina G benzatínica 50,000 ui x Kg dosis única	No requiere tratamiento o Penicilina G benzatínica 50,000 ui x Kg dosis única si no se asegura el seguimiento	

(\*) Center for Disease Control and Prevention. 2015 STD Treatment Guidelines. Congenital Syphilis.<sup>12</sup>

## 5. CONCLUSIÓN

La presencia de casos de sífilis congénita continúa siendo un indicador negativo que desnuda fallas en los sistemas de salud. El conocimiento de su patogenia y tratamiento en el neonato solo nos permite aseverar que la mejor acción médica es prevenirla durante la vida uterina. El tamizaje en gestantes y el tratamiento oportuno han sido las piedras fundamentales en la prevención de sífilis congénita, de fácil acceso por su bajo costo y gran efectividad pero que hasta la

actualidad no han logrado eliminar el problema. La falta de estudios publicados que analicen documentos y resultados asociados (pruebas y clínica) que traten de explicar esta falla es decepcionante, por lo que es necesario contar con grandes estudios prospectivos que involucren a la población materna e infantil, que analicen las intervenciones de salud pública y permitan conocer como estas influyen en el real impacto que tiene la sífilis congénita en la población infantil.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watts S. La plaga secreta: la sífilis en Europa occidental y Asia oriental 1492-1965. Cap 4 Epidemias y poder. Historia, Enfermedad, Imperialismo. Editorial Andrés Bello 1997.
2. World Health Organization. The World Health Report 2005: Make Every Mother and Child Count. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2005
3. Finelli L, Berman SM, Koumans EH, Levine WC. Congenital syphilis. Bull World Health Organ 1998; 78(Suppl 2):126-128.
4. Schmid G, Stoner B, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. Sex Transm Dis. 2007;34:S5-S10.
5. Virginia Bowen, PhD; John Su, MD, PhD; Elizabeth Torrone, PhD; Increase in Incidence of Congenital Syphilis — United States, 2012–2014. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) November 13, 2015 / 64(44);1241-1245.
6. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Lancet ending preventable stillbirths series study group; Lancet stillbirth epidemiology investigator group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Lancet. 2016 Feb 6;387(10018):587–603.
7. T. Herremans & L. Kortbeek & D. W. Notermans. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010) 29:495 – 501.
8. OPS Perú. Infecciones de transmisión sexual. Disponible en [https://www.paho.org/per/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4072:its&Itemid=0](https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4072:its&Itemid=0). Revisado en diciembre del 2017.
9. Beksinska ME, Mullick S, Kunene B, A case study of antenatal syphilis screening in South Africa: successes and challenges. Sexually Transmitted Diseases 2002; 29: 32-7.
10. The Global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. World Health Organization 2007.
11. Colin D. Mathers, Christina Bernard, Kim Moesgaard Iburg. Global Burden of Disease Report. World Health Organization Geneva: WHO; 2002.
12. Center for Disease Control and Prevention. 2015 STD Treatment Guidelines. Congenital Syphilis. Disponible en <https://www.cdc.gov/std/tg2015/congenital.htm>. Revisado en diciembre del 2018.
13. Aurora Salazar J., Cecilia Perret P., Ana Chavez P. Evaluación de métodos diagnósticos para sífilis congénita Rev. chil. Infectol. 2000; v.17 (4) 289-296.
14. Álvarez Carrasco RA. Interpretación de las pruebas diagnósticas de sífilis en gestantes. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(3):345-352.
15. Jost H, Castro A, Cox D, Fakile Y, Kikkert S, Tun Y, Zaidi A, Park M. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. BMJ Open. 2013 Sep 19;3(9).
16. Carrada BT. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. Rev Mex Patol Clin, Abril - Junio, 2003: Vol. 50, Núm. 2, pp 82-96.
17. Muhammad G. Morshed, and Ameeta E. Singhb. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. Clin Vaccine Immunol. 2015 Feb; 22(2): 137–147.
18. Mabey DC, Sollis KA, Kelly HA, Benzaken AS, Bitarakwate E, Changalucha J, Chen XS, Yin YP, Garcia PJ, Point-of-care tests to strengthen health systems and save newborn lives: the case of syphilis. PLoS Med. 2012;9(6):e1001233.
19. Tinajeros F, Grossman D, Richmond K, Steele M, Garcia SG, Zegarra L, Revollo R. Diagnostic accuracy of a point-of-care syphilis test when used among pregnant women in Bolivia. Sex Transm Infect. 2006;82 Suppl 5:v17.
20. Benirschke K. Syphilis – the placenta and the fetus. American Journal of Diseases of Children 1974;128: 142-3.
21. Harter CA, Benirschke K. Fetal syphilis in the first trimester. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1976;124:705-11.
22. Radolf JD, Norgard MV, Brandt ME, Isaacs RD, Thompson PA, Beutler B. Lipoproteins of Borrelia burgdorferi and Treponema pallidum activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis:

- analysis using a CAT reporter construct. *Journal of Immunology* 1991;147:1968-74.
23. Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Hansen EJ, Radolf JD, Norgard MV. Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *Journal of Infectious Diseases* 1992; 165:484-93.
24. Norgard MV, Riley BS, Richardson JA, Radolf JD. Dermal inflammation elicited by synthetic analogs of *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins. *Infection and Immunity* 1995;63:1507-15.
25. Silverstein AM. Congenital syphilis and the timing of immunogenesis in the human fetus. *Nature* 1962;194:196.
26. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, Capella Pavlovsky M, Lebon P, Chartier M, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet* 1984;2:1-3
27. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 20-98.
28. Stuart Berman, Maternal Syphilis: pathophysiology and treatment. *Bulletin of WHO* 2004.
29. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD Jr. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstetrics and Gynecology* 2001; 97:947-53.
30. Hook EW III, Peeling RW: Syphilis control—a continuing challenge. *N Engl J Med* 2004; 351:122-124.
31. Jensen HB: Congenital syphilis. *Semin Pediatr Infect Dis* 10:183-194,1999
32. Bulova SI, Schwartz E, Harrer WV: Hydrops fetalis and congenital syphilis. *Pediatrics* 1972; 49:285-287.
33. Gust, DA, Levine, WC, St Louis, ME, et al: Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics*, May 2002, 109 (5); e79.
34. Wolf B, Kalangu K: Congenital neurosyphilis revisited. *Eur J Pediatr* 1993; 152:493.
35. Wilkinson RH, Heller RM: Congenital syphilis: Resurgence of an old problem. *Pediatrics* 1971; 47:27-30.
36. Sánchez PJ, Gutman LT: Syphilis, in Feigin RD, Cherry JD, Demoler GJ, et al (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed.) Philadelphia, W.B. Saunders, Co., 2004, pp 1724-1743.
37. Hayden D. Pox: Genius, madness, and the mysteries of syphilis. 1st ed. New York: Perseus Books Group; 2003. Mencionado en *BMJ*. 2003 Nov 15; 327(7424): 1173.
38. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, *MMWR Recomm Rep*. 2006 Aug 4;55(RR-11):1-94.