

# Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”



## Pesquisa rápida de sífilis en embarazadas al momento del parto en el Hospital General Docente “Enrique Cabrera” (Octubre/2016-Marzo/2017)

**Autora: Lic. Nuris Almeida Rodríguez**

Trabajo para optar por el título de  
Máster en Bacteriología Micología

**La Habana**

**2017**

**Instituto de Medicina Tropical  
“Pedro Kourí”**

**Pesquisa rápida de sífilis en embarazadas al  
momento del parto en el Hospital General  
Docente “Enrique Cabrera” (Octubre/2016-  
Marzo/2017)**

**Autora: Lic. Nuris Almeida Rodríguez**

**Tutor: Lic. Islay Rodríguez González, Dr.C**

**Trabajo para optar por el título de  
Máster en Bacteriología Micología**

**La Habana**

**2017**

*Però tú has de venir, amor, mi niño, porque el agua da sal  
y la tierra frutos y nuestro vientre guarda tiernos hijos  
como la nube guarda dulce lluvia*

*Federico Garcia Lorca*

## *Dedicatoria:*

*A Dios, Todopoderoso, el Creador: Por guiarme por el buen camino y estar a mi lado, y darme fuerzas en todo momento.*

*A mis queridos y muy amados hijos Catherine y Fernando por estar siempre a mi lado y ayudarme a enfrentar las tormentas que suceden en nuestras vidas, por sus frases de cariño y su valiosa ayuda para terminar este trabajo.*

*A la memoria de mi amado esposo Gilberto Andrade Ruiseco por incentivarme en el estudio, alentarme en mis momentos difíciles, por su amor, por sus útiles consejos por enseñarme que siempre podemos ser un poco mejor en nuestra profesión.*

*A mi querida madre Elena Julia por sacrificarse y privarse de mi presencia con la finalidad de que yo alcanzara estudios superiores, a su memoria porque ya no está entre nosotros y para que se conozca que gracias a ella me convertí en la profesional de la salud que ella quería que fuera, y que su recuerdo perdure y ocupe siempre un lugar especial en mi corazón.*

*A mi abuela Juana quien era partera por oficio y quería que yo siguiera su ejemplo, ella que aliviaba las dolencias de aquellos que se le acercaban por medio de sus conocimientos de Medicina Verde y siempre estaba dispuesta a aliviar el dolor de los que sufren.*

*A todos aquellos que de una manera u otra colaboraron conmigo y me alentaron para la culminación de este trabajo.*

## *Agradecimientos:*

*A Jeeva, Dios, por acompañarme todos los días de mi vida y por permitirme que este sueño se hiciera realidad.*

*A mi tutor, Dr. C Islay Rodríguez, por toda su entrega, dedicación, por su esfuerzo, por brindarme sus conocimientos para realizar este trabajo.*

*A mi familia por estar siempre a mi lado, en especial a mis hijos por mantenerse presentes cuando los necesitaba.*

*A un amigo como Lázaro por sus palabras de aliento, de cariño, por decir siempre si cuando lo necesitaba.*

*A mi amiga Lisy por su valiosa contribución para la realización de este trabajo.*

*A mi amigo Wislan Carvajal Veitia, Profesor auxiliar e Investigador por su valiosa ayuda desinteresada y su amistad.*

*A los trabajadores del laboratorio de Espiroquetas: Ana, Yaindrys, Odisney, Yelaine, Eduardo, Angel, Marilín, Engracia, Reinier y Yudi.*

*A mis profesores de la Maestría que tan gentilmente me brindaron sus conocimientos.*

*A mis compañeros de la Maestría Ayme, Coralía y Rubier por los agradables momentos compartidos.*

*A la profesora Gilda y profesora Rosabel que con tanto cariño me encaminaron y orientaron para poder cumplir tan anhelado sueño.*

*A mis compañeros, doctores de la sala de Ginecología y Obstetricia, prepartos, de puerperio, del Hospital General Docente Enrique Cabrera por su valiosa ayuda y colaboración para la culminación de este trabajo.*

## RESUMEN

La sífilis venérea en Cuba durante los últimos años se ha incrementado. A pesar de que en Junio de 2015 la Organización Mundial de la Salud validó la eliminación de la transmisión materno-infantil de la sífilis congénita, aún quedan brechas en la pesquisa de esta enfermedad de transmisión sexual durante los controles prenatales en el embarazo; por ello se propuso implementar la pesquisa rápida de sífilis al momento del parto en el Hospital General Docente "Enrique Cabrera". Se pesquisaron 221 gestantes durante el periodo de octubre/2016 a marzo/2017, a las que se les aplicó la prueba rápida SD BIOLINE Syphilis 3.0 en sangre, VDRL y TPHA en suero, y una encuesta para obtener información sociodemográfica y epidemiológica. Tres de las gestantes resultaron positivas en la prueba rápida pero se trataban de casos de sífilis gestacional diagnosticados y tratados durante I, II y III trimestre. El 98,64% de los resultados de la prueba rápida coincidieron con los de la TPHA. El 82% de las gestantes manifestaron mantener relaciones sexuales durante el embarazo pero el 21,8% de ellas sin uso de condón. Ninguno de los recién nacidos tenía sífilis congénita. Los resultados de esta investigación muestran las fortalezas del Plan Estratégico Nacional cuando se diagnostica y trata oportunamente la sífilis gestacional.

## INDICE

	página
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	5
I MARCO TEORICO	6
I.1 Antecedentes históricos de la Sífilis	6
I.2 Agente causal, ubicación taxonómica y características generales.	7
I.3 Patogenia	8
I.4 Manifestaciones Clínicas	9
I.5 Sífilis Materna	11
I.6 Sífilis congénita	11
I.7 Relación de la sífilis y la infección por el VIH	12
I.8 Tratamiento	13
Seguimiento del tratamiento	14
Sífilis en el embarazo	16
Sífilis congénita	17
Reacción de Jarish-Herxheimer	17
I.9 Situación actual de la Sífilis en Cuba	17
I.10 Diagnóstico	18
I.10.1 Diagnóstico directo	18
Examen directo en campo oscuro	18
Inmunofluorescencia directa	19
Inmunoperoxidasa	19
Inoculación Animal	19
Cultivo	19
Técnicas de Biología Molecular	20
I.10.2 Diagnóstico indirecto	20
I.10.2.1 Pruebas no treponémicas	21
RPR	21
VDRL	22
I.10.2.2 Pruebas treponémicas	22
FTA-Abs	22
TPHA	23
Western blot	23

	página
Inno-Lia	23
Pruebas rápidas	24
II. MATERIALES Y MÉTODOS	25
II.1 Diseño del estudio	25
II.2 UNIVERSO Y MUESTRA	25
II.3 FASES DEL ESTUDIO	25
II.4 RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS	25
II.5 PROCEDIMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO	26
II.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
II.7 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	29
II.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA INVESTIGACIÓN	34
Recolección de la información	34
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
III.1 FRECUENCIA DE EMBARAZADAS CON SÍFILIS ANTES DEL PARTO EN EL PERIODO ESTUDIADO	35
III.2 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA RAPIDA CON LOS DE LAS PRUEBAS CONVENCIONALES	37
III.3 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LAS GESTANTES ESTUDIADAS	39
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	

## INTRODUCCION

La sífilis es una enfermedad infecto contagiosa, de transmisión predominantemente sexual (ITS) y sistémica, producida por la espiroqueta *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, espiroqueta no cultivable. (Lucas, 2016) También puede transmitirse de la madre al hijo durante el embarazo o a través de transfusiones de sangre. Es de distribución universal y con importantes repercusiones sanitarias, sociales y económicas. (Estrada, 2008)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una incidencia de 12 millones de casos nuevos cada año, donde más de 90% de los casos ocurre en países subdesarrollados. (Estrada, 2008)

Cuba, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en junio de 2015, es el primer país en eliminar la transmisión materno-infantil de la sífilis congénita (WHO, 2015); sin embargo, para un sistema de salud que se respete la detección de un solo caso constituye una vergüenza. A nivel global la prevalencia de sífilis en embarazadas se ha incrementado ligeramente hasta valores de 2%. (WHO, 2015)

La sífilis cursa por varios estadios clínicos conocidos como: sífilis primaria, sífilis secundaria, sífilis latente y sífilis terciaria. (Kamb et al., 2015) Una vez que el patógeno ingresa por la epidermis aparece después de 10 a 90 días la sífilis primaria que se caracteriza por lesiones erosivas, indoloras, generalmente en los genitales, llamadas chancro duro (Castañeda, 2011. La ubicación más frecuente del chancro primario en el hombre es el surco balanoprepucial, el glande y el cuerpo del pene. En la mujer, puede encontrarse en la vulva, paredes vaginales o cuello uterino. Las localizaciones extragenitales en ambos sexos se observan en el ano, labios y mucosa oral fundamentalmente. (Aldana, 2005; Mattei et al., 2012)

Un alto porcentaje de los pacientes infectados desarrolla la enfermedad sistémica conocida como sífilis secundaria; esta se caracteriza por la aparición de *rash* cutáneo en palmas de las manos y plantas de los pies, exantema sifilítico en el tórax y abdomen, alopecia, sífilides en la boca, lengua, área genital, anal y perianal y condilomas planos en el área genital. (Lucas, 2016)

En las etapas primaria y secundaria de la sífilis las lesiones que aparecen en la piel y mucosas son una importante fuente de contagio. Ambas formas corresponden a sífilis temprana (ST) (menos de un año de evolución). (Lucas, 2016)

Luego de la sífilis secundaria, el paciente entra en un período asintomático llamado sífilis latente. Los pacientes infectados que no son tratados tienen ~40% de probabilidad de desarrollar sífilis terciaria, entre 1 y 30 años después de la primo-infección. (Castañeda,2011; Lucas, 2016). La invasión del sistema nervioso central (SNC) se puede presentar durante la sífilis secundaria o durante la sífilis terciaria, con manifestaciones variadas desde un cuadro asintomático hasta una parálisis general por compromiso extenso del SNC. A esta enfermedad que compromete el SNC se la llama neurosífilis (NS). (Mateei et al., 2012, WHO/TRD, 2006)

La sífilis congénita es la que ocurre durante el embarazo y en las mujeres que no son tratadas o inadecuadamente tratadas. (Vallet et all; 2016. La sífilis congénita puede causar la muerte fetal (después de la semana 20 de gestación y en la que el feto pesa más de 500g), bajo peso al nacer o partos prematuros así como trastornos en los recién nacidos que sobreviven tales como sordera, ceguera, daños neurológicos y deformidades óseas. Se puede prevenir mediante la detección y tratamiento de la infección materna con penicilina parenteral. (Gandra-Lafeta, 2016; Vallet, 2016)

Para el diagnóstico de la sífilis existen varios tipos de pruebas que se utilizan según el estadio clínico de la enfermedad y para las cuales se deben tener en cuenta las características de sensibilidad y especificidad. Estas se han agrupado en dos categorías: directas e indirectas. Las directas, demuestran el agente causal y las indirectas detectan anticuerpos inespecíficos y específicos en el suero contra este agente. (Ginebra, 2001). Dentro de estas pruebas están:

Examen microscópico directo: es una prueba que permite la observación directa (morfología y movimientos característicos) del treponema, la cual se recomienda cuando hay lesiones presentes y se asume que es posible observar la bacteria, como en el chancro, los condilomas y las lesiones tempranas de la sífilis congénita. (Aldana, 2005). Esta prueba se considera confirmatoria de sífilis cuando las lesiones provienen de genitales, aunque un resultado negativo del mismo no descarta la posibilidad de la enfermedad, ya que la presencia de treponemas puede ser escasa dependiendo de los días de evolución y de tratamientos previos. Debido a las dificultades que puede presentar la realización del diagnóstico directo, la experiencia indica que el diagnóstico indirecto (serológico) se ha convertido en el procedimiento de uso más frecuente. (Sanguineti-Diaz, 2000)

Para el diagnóstico de esta entidad se deben evaluar los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, al menos deben estar presentes dos de los criterios y uno de ellos debe ser el de laboratorio.

Las pruebas serológicas pueden ser negativas durante los primeros estadios de la sífilis primaria; sin embargo, la expresión clínica de la enfermedad es crucial para el diagnóstico en este momento. (Kamb, 2015) Se recomienda realizar al menos dos tipos de prueba en el diagnóstico serológico de sífilis. (WHO/TDR, 2006)

En la etapa terciaria, no sólo se observa un título bajo de anticuerpos, sino además una baja carga infectante en el SNC, lo cual dificulta mucho el diagnóstico que, por lo tanto, se basa principalmente en las manifestaciones clínicas. Adicionalmente, se sabe que hay un número alto de falsos positivos en la serología asociados a diversas condiciones como embarazo, edad avanzada y neoplasias. (Kamb, 2015)

Debido a los problemas que enfrenta el diagnóstico de laboratorio de la sífilis se ha propuesto el uso de pruebas rápidas. Éstas se ubican entre las pruebas treponémicas y en comparación con las pruebas estándares, la FTA-Abs y TPHA, aunque muestran una sensibilidad y especificidad similares, no alcanzan 100% de especificidad, lo que las colocan en desventajas como pruebas confirmatorias; no obstante, por su fácil ejecución, el no requerimiento de un equipo especial, el poco entrenamiento necesario para su realización, la facilidad para conservar los reactivos, su bajo costo y alta sensibilidad, constituyen una alternativa valiosa como prueba diagnóstica inicial. (WHO/TDR, 2006)

Las pruebas rápidas son sencillas, se realizan en el sitio de atención médica y pueden utilizarse en todos los entornos de la asistencia sanitaria, con el objetivo de administrar un tratamiento inmediato, superando así los problemas de la falta de acceso a un laboratorio y las tasas bajas del regreso de los pacientes. (WHO/TDR, 2006)

En Cuba, se evaluó la prueba rápida SD-BIOLINE Syphilis 3.0 (Standard Diagnosis, Corea) como prueba de pesquisa en muestras de sueros de referencia y de individuos atendidos en los diferentes niveles de atención de salud (policlínico, hospital materno e instituto. Los parámetros de desempeño fueron aceptables y la concordancia entre los resultados al emplear suero y sangre de un mismo paciente fue de 100%. (Dominguez, 2013). Además se constató que la prueba es económica, siendo menores los costos directos al emplear sangre. (Dominguez, 2014) Estos resultados sugirieron el uso de la misma como prueba de pesquisa de sífilis en el sistema cubano de salud pública.

Recientemente esta prueba se comenzó a utilizar en la pesquisa de sífilis en grupos vulnerables o claves, específicamente en hombres que tienen sexo con hombres y población transexual, como parte de un proyecto de intervención financiado por el Fondo Mundial (Proyecto: Respuesta al VIH en poblaciones claves 2015-2017). Tarea: Pesquisa rápida de sífilis y confirmación molecular de sífilis en HSH y personas transgénero en el IPK) Ello constituye la primera experiencia en el uso del algoritmo inverso o reverso para el diagnóstico de sífilis ya que la confirmación se realiza con pruebas no treponémicas.

Otro grupo clave para el Ministerio de Salud Pública son las embarazadas, y aunque se validó la eliminación de la transmisión materno infantil de la sífilis congénita aun quedan brechas en la pesquisa de sífilis durante los controles prenatales en el embarazo, como por ejemplo: embarazadas que escapan del sistema de salud, no evidencias de controles prenatales ni de seguimientos serológicos o tratamiento y no resultados serológicos de la pareja sexual, que conllevan a fallas en los Programas de Atención Materno-Infantil (PAMI) y el de Prevención y Control de las ITS/VIH-sida, por ello la necesidad de incluir las pruebas rápidas para la pesquisa de sífilis durante el embarazo (captación, segundo y tercer trimestre) y al momento del parto, las que pueden ser aplicadas desde el consultorio médico o en los hospitales maternos al comenzar los prodromos de parto.

El Hospital General Docente “Enrique Cabrera Cossío”, conocido también como Hospital Nacional dado su nombre de fundación el 12 de junio de 1961, ubicado en Altahabana, Boyeros asume la atención al nivel secundario de salud de los problemas de los Municipios Boyeros, San José, Bejucal y colabora de forma organizada y planificada con otros municipios según su disponibilidad de recursos. El hospital cuenta con Salas de Cuidados Polivalentes y Especial de Cuidados Intensivos, Cuerpo de Guardia con Sala de Cuidados Emergentes así como Servicio de Consulta Externa para pacientes ambulatorios de todas las especialidades médicas y quirúrgicas. Se destaca en él un Servicio Especial, un verdadero Hospital Materno Infantil y de Neonatología con laboratorio especializado.

La presente investigación pretende realizar una primera aproximación del uso de pruebas rápidas de sífilis en embarazadas al momento del parto en el mencionado hospital, lo que garantizará el tratamiento inmediato y mejor control de la sífilis en la madre y el recién nacido.

## **OBJETIVOS:**

### **General**

Implementar la pesquisa rápida de la infección por *T. pallidum* en embarazadas al momento del parto en el Hospital General Docente "Enrique Cabrera".

### **Específicos**

1. Estimar la frecuencia de sífilis en embarazadas al momento del parto que asisten al Hospital General Docente "Enrique Cabrera".
2. Comparar los resultados de la prueba rápida con los de las pruebas serológicas convencionales.
3. Describir variables sociodemográficas y epidemiológicas de riesgo en las embarazadas con diagnóstico de sífilis al momento del parto.

## I MARCO TEORICO

### I.1 Antecedentes históricos de la Sífilis

Según algunos autores, esta enfermedad aparece en China desde el año 1122 a.n.e. Para otros, existía en América antes del arribo de los españoles, otros refieren que llega a Europa y se propaga a finales del siglo XV por las tropas francesas de Carlos VIII. (Murillo, 2011)

Europa durante los siglos XV y XVI es desbastada por una gran epidemia de sífilis, este suceso ocasiona miles de fallecidos, por no existir una terapéutica eficaz (Morton, 2001).

Durante el transcurso del siglo XX acontecieron los grandes avances científicos relacionados con la enfermedad: en 1904 se describen por Fournier las características clínicas de la enfermedad; en 1905 el zoólogo Fritz Schaudinn y el dermatólogo Erich Hoffmann descubrieron el agente causal, *Spirochaeta pallida*; en 1906 se desarrollaron por primera vez las serorreacciones para sífilis por Wassermann, Neisser y Bruck; en 1913, el científico japonés Noguchi demuestra la presencia de espiroquetas en el cerebro de un paciente con parálisis progresiva y en 1928 Fleming descubre la penicilina. En el año 1941 comienzan a usarse las pruebas no treponémicas para el diagnóstico y, dos años después, se introduce la penicilina como tratamiento de la enfermedad (Berdasquera, 2004; Real Hemando, 2013), pero no alcanza su éxito hasta la década de 1950, al obtenerse un marcado descenso en la incidencia y prevalencia de la sífilis durante los años 1956-1958. (Valderrama, 2004)

Con el advenimiento de las técnicas de Inmunofluorescencia, en 1962, comienza a utilizarse la FTA-Abs como prueba específica y con posterioridad, en la década de los 90, comienzan los estudios con PCR (Garreis, 2003).

Hacia fines del siglo XX se logra la secuenciación completa del genoma de *Treponema pallidum*. (Garreis, 2003)

Esta entidad se considera un problema de salud que amenaza a diferentes países y a pesar de ser una infección prevenible, tratable y curable con la penicilina desde hace más de 50 años, en la actualidad este fármaco, se considera el antibiótico más eficaz para su tratamiento. (Erbeldin, 1997)

## I.2 Agente causal, ubicación taxonómica y características generales.

*Treponema pallidum* subespecie *pallidum* es la espiroqueta que ocasiona la enfermedad llamada sífilis o Lúes y de acuerdo con el Manual de Bergey se ubica taxonómicamente en:

PhylumBXVII. Spirochaetesphy.Nov

Clase I Spirochaetes

Orden I.Spirochaetales

Familia I. Spirochaetaceae

Genero IX. Treponema (Ginebra, 2011)

Este género incluye además, otras especies patógenas humanas tales como: *T. pallidum* subespecie *endemicum*, agente etiológico de la sífilis endémica o bejel; *T. pallidum* subespecie *pertenue*, agente etiológico del pian o frambesia y *T. careteum*, agente etiológico de la pinta o mal de pinto. Las mismas son indistinguibles desde el punto de vista morfológico y antigénico. Su individualización se debe a las características clínicas y epidemiológicas, así como a su distribución geográfica. Las especies comensales forman parte de la microbiota normal de las mucosas en muchos animales y la mayoría se cultivan. (Ginebra, 2011)

En el hombre se describen varias especies en la cavidad oral como *T. vicentii*, que puede transformarse en patógeno y producir la angina de Vincent cuando aumenta su número y se asocia con los bacilos fusiformes de la boca, (Mandell *et al.*, 2010) *T. refringens* y *T. phagedenis*, cuya variedad es de fácil cultivo (treponema de Reiter) es de gran utilidad para el diagnóstico de la sífilis. La especie patógena de este género es *T. pallidum*, cepa Nichols. (La Fond *et al.*, 2006)

El nombre *Treponema* deriva de las palabras griegas *trepo* y *nema*, que significan hilo que gira. *T. pallidum* es una bacteria espirilar delgada, mide 0,1 a 0,2  $\mu\text{m}$  de ancho y de 5 a 20  $\mu\text{m}$  de longitud y puede observarse solo por microscopía de campo oscuro. Presenta entre 4 a 14 vueltas de espiras de igual tamaño, espaciadas por una distancia de 1  $\mu\text{m}$ , que aumentan en periodicidad y disminuyen en amplitud hacia los extremos, dando a la célula una forma afilada (como un sacacorchos invertido). (Jawetz *et al.*, 2008) Por lo regular, el eje largo de la espiral es recto, pero a veces puede estar inclinado, dándole en algunos momentos la forma de un círculo completo y después retorna a su posición recta normal. (Norris *et al.*, 1986)

Posee tres fibrillas axiales insertadas en cada extremo del cilindro protoplasmático, que se superponen en la porción media del organismo. Se demuestra la presencia de una capa viscosa por fuera de la membrana externa, compuesta por macromoléculas del hospedero, hecho que contribuye a su virulencia y explica la no reactividad de treponemas frescos, recién aislados. (Jawetz et al., 2008) No se tiñe con los colorantes de anilina pero sí con Giemsa y los métodos de impregnación argéntica, como el Fontana-Tribondeau. (Ginebra, 2001)

Es microaerófilo y sobrevive durante un periodo prolongado en una atmósfera con 3 a 5% de oxígeno. No es posible cultivar *in vitro* a los treponemas patógenos, aunque se pueden mantener entre 4 a 7 días a 25°C en un medio anaerobio con albúmina, bicarbonato de sodio, piruvato, cisteína y un ultrafiltrado de suero bovino. (Llop et al., 2001; Carrada, 2003)

En una suspensión líquida apropiada y en presencia de sustancias reductoras *T. pallidum* puede manifestar movilidad durante 3 a 6 días a 25°C. En sangre total o plasma almacenada a 4°C permanece viable al menos 24 horas, una propiedad importante en las transfusiones sanguíneas. Es sensible a la penicilina y puede reactivarse por compuestos con grupos sulfhidrilos (SH), por ejemplo, la cisteína o BAL (dimercaprol). (Jawetz et al., 2008)

### **I.3 Patogenia**

La sífilis es una enfermedad infecciosa curable, la transmisión es de predominio sexual, aunque también puede pasar de la madre al hijo durante el embarazo a través de la placenta (transmisión vertical), (Minsal, 2011) y por el contacto directo de las lesiones infectantes con las membranas mucosas o la piel del susceptible. (Hemando, 2013)

*T. pallidum* es capaz de entrar en el organismo a través de las membranas mucosas intactas o a través de heridas en la piel, el microorganismo se disemina por el cuerpo humano a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, produciendo una infección generalizada con focos metastásicos alejados antes de que aparezca la lesión primaria (chancro duro). (Contreras, 2008) Se calcula que el tiempo de reproducción *in vivo* de *T. pallidum* durante la fase activa de la sífilis precoz es de 30 a 33 horas, y su periodo de incubación es inverso desde el punto de vista proporcional al número de microorganismos inoculados. La lesión primaria surge en el sitio de inoculación y el examen histológico de la misma muestra una infiltración perivascular, junto con una

proliferación del endotelio capilar, seguida de la oclusión de los pequeños vasos sanguíneos. Al final, los macrófagos activados fagocitan y destruyen a los microorganismos, lo que produce la desaparición espontánea del chancro. (Carrada, 2003)

Las manifestaciones generales parenquimatosas y mucocutáneas de la sífilis secundaria suelen aparecer unas 6 a 8 semanas después de curarse el chancro (Contreras, 2008) aunque, en 15% de los pacientes con sífilis secundaria, el chancro persiste o está en vías de resolución. En otros pacientes, las lesiones secundarias aparecen varios meses después de curar el chancro, y algunos casos pueden pasar a la fase latente sin tener nunca lesiones secundarias identificables. Las lesiones secundarias remiten entre 2 a 6 semanas, y después la infección pasa por una fase latente. En 30% de los casos, después de 7 a 20 años, el paciente puede evolucionar a la fase terciaria caracterizada por manifestaciones cutáneas o viscerales, sobre todo cardiovasculares y nerviosas, dado por una alteración del equilibrio entre el microorganismo y los mecanismos de defensa establecidos, o por la alteración de la inmunidad celular asociada con la edad. (Carrada, 2003; García et al., 2011)

#### **I.4 Manifestaciones Clínicas**

La sífilis venérea por su forma variada de presentación clínica es conocida como la gran simuladora e impostora (sus signos y síntomas son muy similares a los de otras enfermedades) (Brown *et al.*, 2003) y se identifica por presentar diferentes etapas:

a) Sífilis primaria: Se caracteriza por la aparición del “chancro” (primera manifestación de la sífilis) la cual puede ser única o múltiple su localización es en el punto de inoculación del treponema, se acompaña a veces de adenopatía regional después de un periodo de incubación de aproximadamente 3 semanas (10-90 días). Se manifiesta como una erosión indolora, circunscrita y de bordes elevados redondeados u ovals y base indurada. A veces es difícil de detectar en mujeres debido a su localización interna. Sin tratamiento el chancro involuciona y cicatriza en 2 a 6 semanas. (Pillay *et al.*, 2011)

b) Sífilis secundaria: Se produce a las 3-12 semanas de la aparición del chancro. Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas: la roséola sifilítica y lesiones papulosas. La roséola sifilítica consiste en una erupción de manchas redondeadas de color rojo cobrizo de 5 a 12 mm de diámetro y de localización en el tórax, los brazos y

el abdomen con afectación palmo plantar en el 50 al 80% de los casos. (Goldman *et al.*, 2013) Pueden pasar inadvertidas si la roséola es tenue. La duración de las lesiones suele ser desde pocos días hasta semanas, y desaparecen espontáneamente aunque hasta una cuarta parte de los pacientes pueden presentar recurrencias durante el primer año. Pueden aparecer otras manifestaciones de sífilis secundaria como condilomas planos, localizados en zona perianal, ingle, regiones genitales, axilas y en general, en los pliegues en donde hay humedad, maceración y lesiones en la mucosa oral (manchas rojas u opalinas delimitadas). (Sparling *et al.*, 2008) Con cierta frecuencia suele presentarse malestar general, dolor muscular, pérdida del apetito o trastornos gastrointestinales, ronquera, pérdida ligera de peso y leve aumento de la temperatura corporal.

Las lesiones desaparecen espontáneamente a las 2-6 semanas, pero las bacterias persisten, dando lugar a la fase latente que es seguida por la sífilis terciaria. (López-Hontangas, 2012)

c) Periodo latente: Se caracteriza por ser un periodo asintomático que puede durar entre 5-50 años antes de que los pacientes presenten manifestaciones de sífilis terciaria. Durante esta fase el diagnóstico sólo puede realizarse por métodos serológicos. Este período se divide en sífilis latente temprana (infección de duración menor a un año), sífilis latente tardía (duración mayor a un año), o de tiempo indeterminado. (López-Hontangas, 2012)

Sin tratamiento, entre una tercera a cuarta parte de los pacientes desarrollarán manifestaciones de sífilis terciaria durante el seguimiento. El riesgo de transmisión sexual durante la fase latente es bajo, aunque no inexistente, y debe tenerse especialmente en cuenta en las mujeres embarazadas. (INS, 2015)

d) Sífilis terciaria o tardía: La sífilis tardía ocurre varios años después de la infección afectando hasta el 40% de los casos que no reciben tratamiento. Incluye un espectro de manifestaciones clínicas, siendo las más comunes las complicaciones cardiovasculares, las gomas y las lesiones neurológicas. Las complicaciones cardiovasculares son las más frecuentes y aparecen entre los 10 a 30 años de infección y puede manifestarse como aneurisma del arco aórtico, ostitis coronaria, regurgitación aórtica, etc. (López-Hontangas, 2012; Minsal, 2005)

Las lesiones por gomas aparecen por lo general a los 3 a 15 años de la infección y comienzan como uno o varios nódulos subcutáneos indoloros en cualquier parte del

cuerpo, pero con mayor frecuencia en la cara, cuero cabelludo y tronco. La superficie de estos se enrojece y ulcera, posteriormente puede cicatrizar, lo que conlleva a úlceras, caída del paladar o tabique nasal, etc. (López-Hontangas, 2012; Minsal, 2011)

La afección del sistema nervioso puede presentarse durante la sífilis temprana por compromiso vascular que se puede manifestar con meningitis, convulsiones, mielopatía, alteraciones de pares craneales o enfermedad ocular.

La neurosífilis tardía representa a las manifestaciones asociadas con la sífilis crónica, e incluye a la demencia, tabes dorsal, paresias, ataxia sensorial, disfunción de esfínteres, etc. (Ginebra, 2001)

### **I.5 Sífilis Materna**

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda la siguiente definición de caso de sífilis materna: “Toda mujer embarazada, puérpera o con aborto reciente con evidencia clínica de la enfermedad (úlceras genitales o lesiones compatibles con sífilis secundaria) y/o prueba treponémica (incluidas pruebas treponémicas rápidas) o no treponémica positiva o reactiva, que no ha recibido tratamiento adecuado (antes de la vigésima semana de gestación y como mínimo 30 días antes del parto) para sífilis, durante la presente gestación”. (OPS, 2005)

### **I.6 Sífilis congénita**

La sífilis congénita ocurre cuando la madre con sífilis transmite la infección al hijo durante la gestación, ya sea por vía transplacentaria o durante el parto por el contacto del neonato con lesiones en los genitales de la madre pudiendo derivar ambas en dos formas de presentación clínica: sífilis congénita precoz y tardía. (Blencowe et al., 2011)

Los microorganismos infecciosos (*T. pallidum*) en la sangre de una mujer embarazada pueden pasar al feto, especialmente en la fase temprana de la infección (denominada sífilis temprana). La mayor parte de las mujeres con sífilis de menos de un año de duración transmitirán la infección al niño. Si bien la infección es transmisible al feto a partir de las nueve semanas de gestación, la transmisión suele tener lugar entre la 16ª y la 28ª semana del embarazo. (Newman et al., 2013)

Las lesiones clínicas se forman a partir de la semana 16 de gestación cuando el sistema inmunológico se ha desarrollado, aunque *Treponema* puede pasar a la circulación fetal desde la novena semana. (Newman et al., 2013)

La sífilis congénita se clasifica según el momento de aparición de las manifestaciones clínicas, las cuales dependen no sólo de la edad gestacional al momento de la infección, sino también de la etapa evolutiva de la enfermedad (más frecuente en los estadios precoces de la infección) y del inicio del tratamiento. (Cavagnaro et al., 2014)

La gravedad clínica va desde el aborto tardío al parto pretérmino, muerte neonatal, infección neonatal e infección latente. La sífilis congénita puede ser temprana o tardía. La temprana, que se observa antes del segundo año de vida, puede ser fulminante. Puede manifestarse como una infección diseminada, o por lesiones mucocutáneas, osteocondritis, anemia, hepatoesplenomegalia y afectación del SNC. La forma tardía, con una persistencia de más de dos años, puede originar queratitis intersticial, deformaciones de huesos y dientes, sordera del VIII par, neurosífilis y otras manifestaciones terciarias. Las manifestaciones clínicas son muy variables, siendo las más características la rinitis serohemorrágica, seguida del exantema maculopapular descamativo. Puede haber osteocondritis y pericondritis, afectación hepática, anemia, neumonía grave o hemorragia pulmonar, glomerulonefritis, etc. (Cavagnaro et al., 2014)

La sífilis no se transmite por la lactancia materna, a menos que haya una lesión infecciosa presente en la mama. (López-Hontangas, 2012 )

### **I.7 Relación de la sífilis y la infección por el VIH**

Existen evidencias de que la sífilis primaria y el herpes genital, que cursa con úlceras genitales, pueden ser un factor de riesgo importante para la adquisición y transmisión del VIH, por esta razón, es recomendable en todos los enfermos sifilíticos incluir la caracterización serológica del VIH y repetir las pruebas después del tratamiento. Se debe insistir en la necesidad de realizar la investigación epidemiológica del enfermo, y de todos sus contactos sexuales y hacerles un seguimiento a plazo largo. (Carrada, 2003)

La infección por el VIH facilita la transmisión de la sífilis, puede acelerar y cambiar el cuadro clínico, la respuesta al tratamiento y alterar el diagnóstico serológico. (OPS, 2005)

Algunos autores plantean que los factores más asociados al riesgo de presentar ambas enfermedades son: la inyección de drogas intravenosas y el sexo entre hombres. (Blocker et al., 2000)

En los pacientes con infección por el VIH, la sífilis se presenta de forma atípica de un modo más radical. La sífilis primaria, en un número considerable de casos, puede ser asintomática y la lesión inicial es extragenital. Sin embargo, la sífilis secundaria y la infección latente son las formas más habituales de presentación en estos pacientes. Las lesiones cutáneas en pacientes con VIH son la manifestación más común del secundarismo y, aunque se puede presentar con las lesiones típicas, la erupción es atípica y puede tener manifestaciones sistémicas más floridas. Aunque la afección del sistema nervioso central en los individuos con el VIH es con frecuencia asintomática, la clínica es muy diversa y puede incluir cefalea, alopecia, meningomielitis, síndromes medulares, goma con manifestaciones focales, alteraciones del comportamiento y deterioro cognitivo. Se ha indicado también que el VIH acelera y modifica el curso clínico de la neurosífilis y que las complicaciones neurológicas son más frecuentes y pueden aparecer con cualquier grado de inmunodepresión. (Palacios Muñoz et al., 2006)

### **I.8 Tratamiento.**

La eficacia del tratamiento es bien conocida, para que sea adecuado hay que tener en cuenta una serie de recomendaciones obtenidas de las infecciones experimentales:

- a) Que *T. pallidum* se regenerará al cabo de 18-24 h si los niveles de penicilina en sangre están por debajo de la concentración mínima inhibitoria.
- b) Que se necesita una concentración de penicilina  $>0,03 \mu\text{g/ml}$  de penicilina para asegurar un efecto bactericida, y
- c) Que para curar una sífilis precoz se requiere una concentración adecuada mantenida durante 7 días. En el transcurso de muchos años se ha tenido a la penicilina benzatínica como el tratamiento de elección, excepto en el caso de una invasión del LCR (se han aislado treponemas en LCR de pacientes con chancro primario, lo que refleja la espiroquetorraquia). Por lo tanto, el tratamiento actual de la sífilis con una combinación antibiótica o un régimen prolongado asegura que esta secuela, la más importante de la sífilis, no ocurra. Esto es especialmente importante en los pacientes inmunodeprimidos. (Blencowe et al., 2011 )

Se recomienda para Sífilis temprana (primaria, secundaria):

Penicilina G benzatínica, 2'400.000 UI, intramuscular por semana en tres dosis

Doxiciclina, 100 mg oral, por 21 días

Otros: amoxicilina más probenecid, ceftriaxona, penicilina G procaínica más probenecid

En los alérgicos a la penicilina: doxiciclina o eritromicina

En Sífilis tardía y neurosífilis:

Penicillina G Sódica

Otros: amoxicilina más probenecid, doxiciclina, ceftriaxona y penicilina G procaína más probenecid

En los alérgicos a la penicilina se recomienda la desensibilización y el tratamiento con penicilina y, como alternativa, el cloranfenicol.

### **Seguimiento del tratamiento.**

En todos los pacientes con sífilis precoz y congénita hay que repetir las pruebas no treponémicas cuantitativas (RPR o VDRL) al cabo de 1, 3, 6 y 12 meses del tratamiento de la sífilis. En los pacientes infectados por el VIH, además de estos controles, se deben efectuar otros adicionales en el segundo y el noveno meses después del tratamiento. (Blencowe et al., 2011)

Al cabo de 12 meses, el 40% a 75% de las sífilis primarias y el 20% a 40% de las secundarias pueden haberse vuelto negativas. No es necesario hacer estudio del líquido cefalorraquídeo.

Si a los 12 meses siguen siendo positivas, se hace necesario un nuevo ciclo de tratamiento ante la posibilidad de un fracaso terapéutico o de una reinfección.

Si el título no disminuye cuatro veces en 12 meses, si aumenta en su transcurso o si persisten o reaparecen los síntomas clínicos, hay que realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo y administrar tratamiento para neurosífilis si se observan alteraciones analíticas.

En la sífilis latente y terciaria se parte de títulos bajos antes del tratamiento y el 50% se mantienen seropositivos con títulos que no disminuyen cuatro veces, incluso durante años después del tratamiento. En estos casos estaría justificado un nuevo ciclo de tratamiento si aparecen síntomas o si aumentan los títulos. (Contreras et al., 2008)

En la neurosífilis es conveniente hacer un estudio del líquido cefalorraquídeo cada 3 a 6 meses durante tres años después del tratamiento, a menos que los parámetros se normalicen. En el 95% de los casos bien tratados las células se normalizan a los 2 a 4 años, la disminución de proteínas es más lenta y la disminución del VDRL es gradual en

varios años. Hay que evaluar el índice de anticuerpos intratecales contra *T. pallidum*. (Contreras et al., 2008)

Existe un esquema de desensibilización para las personas alérgicas a la penicilina, el cual deberá ser valorado por el médico de asistencia. (Alvarez-Hernandez et al., 2012)

En mujeres con diagnóstico de sífilis gestacional e historia de alergia a la penicilina o antecedente de reacciones alérgicas sistémicas tipo I (edema angioneurótico, urticaria generalizada, choque anafiláctico o dificultad respiratoria), se deberá utilizar penicilina benzatínica, previa desensibilización. Se recomienda utilizar el esquema de desensibilización con penicilina V potásica vía oral. Para su administración se requiere que la Institución Prestadora de Servicios de Salud cuente con equipo básico para reanimación cardiocerebropulmonar. Se emplea una solución de penicilina V potásica, suspensión oral de 250 mg por 5 cc, equivalente a 400.000 Unidades; es decir, 80.000 Unidades por centímetro cúbico. (Alvarez-Hernandez et al., 2012)

Se deben aplicar 14 dosis, una dosis cada 15 minutos, en un tiempo total de 3 horas y 45 minutos, para una dosis acumulada de 1'296.700 unidades. (Minsal, 2012)

En la siguiente tabla se presenta el esquema de desensibilización oral para personas alérgicas a la penicilina.

**Tabla 1.** Esquema de desensibilización oral para personas alérgicas a la penicilina

Penicilina V suspensión oral <sup>(1)</sup>	Concentración (unidades/ml) <sup>(2)</sup>	mL	Unidades	Dosis acumulada (unidades)
<b>1</b>	1.000	0.1	100	100
<b>2</b>	1.000	0.2	200	300
<b>3</b>	1.000	0.4	400	700
<b>4</b>	1.000	0.8	800	1.500
<b>5</b>	1.000	1.6	1.600	3.100
<b>6</b>	1.000	3.2	3.200	6.300
<b>7</b>	1.000	6.4	6.400	12.700
<b>8</b>	10.000	1.2	12.000	24.700
<b>9</b>	10.000	2.4	24.000	48.700
<b>10</b>	10.000	4.8	48.000	96.700
<b>11</b>	80.000	1.0	80.000	176.700
<b>12</b>	80.000	2.0	160.000	336.700
<b>13</b>	80.000	4.0	320.000	656.700
<b>14</b>	80.000	8.0	640.000	1.296.700

<sup>(1)</sup> El intervalo entre las dosis es de 15 minutos; tiempo transcurrido, 3 horas y 45 minutos; dosis acumulada 1,3 millones de unidades.

<sup>(2)</sup> La cantidad específica de penicilina se diluye en aproximadamente 30 ml de agua y después se administra oralmente.

Fuente: INS, 2015

### **Sífilis en el embarazo**

Las gestantes deben recibir tratamiento adecuado al estadio de la sífilis. Es de elección la penicilina, incluso en los alérgicos, donde es necesaria la desensibilización, porque tanto las tetraciclinas como el cloranfenicol no se recomiendan explícitamente. (Banda Flores et al., 2010)

## **Sífilis congénita**

Se recomienda efectuar el tratamiento en aquellos niños nacidos de madres no tratadas correctamente, y es de elección la penicilina G sódica o la penicilina G procaínica. (INS, 2015; Blencow, 2011)

## **Reacción de Jarish-Herxheimer**

Es una reacción sistémica que se produce al cabo de una o dos horas después del tratamiento de la sífilis con antibióticos efectivos, sobre todo con penicilina. Consiste en la aparición de fiebre, mialgias, cefaleas, taquicardia, vasodilatación, etc. Es más frecuente en la sífilis secundaria. Es un cuadro autolimitado y puede tratarse administrando aspirina cada cuatro horas. (Myles, 1998; INS, 2015)

## **I.9 Situación actual de la Sífilis en Cuba**

La sífilis al igual que el VIH es una ITS de declaración obligatoria, esta se encuentra entre las principales causas de enfermedad en el mundo, y tiene importantes consecuencias sociales, económicas y sanitarias ya que pueden afectar en gran medida a mujeres en edad reproductiva y a sus hijos, razón por la cual los programas de atención a la salud deben estar encaminados a brindarle una atención preferencial (Galban et al., 2007).

La mayor importancia que tiene la sífilis para la salud pública es su capacidad de transmisión de una mujer gestante infectada a su hijo, durante cualquier momento de la gravidez, lo que puede originar elevadas tasas de mortalidad perinatal, infantil y en menores de 5 años. (Galban et al., 2007)

La tendencia de las ITS en Cuba muestra una franca propensión a la disminución. En el caso de la sífilis esta disminución fue notable a partir del año 1998 bajando como promedio el reporte de casos 17,5%, continúa decreciendo hasta 32% en el año 2001, y mantiene similar comportamiento hasta el 2010, año que marca el comienzo del incremento del número de casos de sífilis con una tasa de 12,9 x 100 000 hab. que se eleva hasta 44,6 x 100 000 hab. en el 2016. (MINSAP, 2015, 2017)

En Cuba, la mayor incidencia de la sífilis se reporta en el sexo masculino siendo notable el incremento de casos en aquellos que practican sexo con otros hombres. En el sexo femenino, la sífilis muestra una franca tendencia a la disminución desde 1996, aunque a partir del 2010 también se incrementa. La prevalencia de sífilis en gestantes fue 0,08%

(104/129,493\*100) en el 2011 y 0,11% en el 2012 (129/121,730\*100) y 2013 (134/122,117\*100). La baja prevalencia de sífilis en gestantes ha incidido favorablemente a la baja incidencia de sífilis congénita, independientemente al control y prioridad otorgado a su prevención. (MINSAP, 2015)

En el período 2011-2013 la tasa anual de sífilis congénita por mil nacidos vivos fue de 0,02 en el 2011 (3/133,067\*1000), no se reportaron casos en el 2012 y 0,02 (3/125,880\*1000) en el 2013. (MINSAP, 2015) Este hecho permitió que Cuba se convirtiera en el primer país del mundo en recibir la validación por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de que ha eliminado la transmisión de madre a hijo del VIH y la sífilis en junio de 2015. (WHO, 2015)

## **I.10 Diagnóstico**

Para el diagnóstico de esta entidad se deben evaluar los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, al menos deben tenerse en cuenta dos de estos criterios y uno de ellos debe ser el de laboratorio.

Las pruebas de diagnóstico de laboratorio se agrupan en dos: directas (demuestran el agente causal) e indirectas (a través de métodos serológicos). (Ginebra, 2001)

Las muestras a utilizar son: la linfa de las lesiones primarias y secundarias, el líquido cefalorraquídeo (LCR), el suero, las biopsias de las lesiones y el líquido amniótico. A esta se añaden: la sangre periférica, los granulocitos purificados y la eyaculación de los pacientes con sífilis (Ginebra, 2001).

### **I.10.1 Diagnóstico directo**

#### **Examen directo en campo oscuro**

Es la prueba de elección para la sífilis primaria sintomática. Los treponemas, morfológicamente, son espiroquetas muy delgadas y helicoidales, que miden 0,1  $\mu\text{m}$  por 5 a 15  $\mu\text{m}$ ; estos gérmenes son tan delgados que no se pueden observar en un campo normal del microscopio de luz, y es necesario un microscopio que tenga campo oscuro. *T. pallidum* se diferencia de otros microorganismos de forma espiral porque son más delgados, sus espirales son muy regulares y presentan un movimiento característico en tirabuzón. (Murray et al., 2014)

Cuando se obtienen hallazgos positivos en el campo oscuro, se debe reportar como organismos con morfología y características de *T. pallidum*, y se deben realizar

obligatoriamente pruebas serológicas confirmatorias. El campo oscuro puede ser positivo antes que las pruebas serológicas. (Contreras, 2008)

### **Inmunofluorescencia directa**

Mediante este examen, se puede detectar la presencia de subespecies de *T. pallidum* en tejidos, fluidos corporales, secreciones y exudados de lesiones. Se necesita un microscopio de fluorescencia, equipado con un condensador de campo oscuro y con lámpara para iluminación de fluorescencia. La prueba permite diferenciar los treponemas patógenos de los no patógenos, por una reacción de antígeno-anticuerpo. (Contreras, 2008)

Un hallazgo positivo se reporta como treponemas inmunológicamente específicos para *T. pallidum*, observados por inmunofluorescencia directa. Esta prueba es comparable en sensibilidad con la microscopía de campo oscuro, pero es de mayor especificidad. (Mandell, 2010)

### **Inmunoperoxidasa**

La tinción con inmunoperoxidasa permite demostrar la presencia de espiroquetas en los tejidos fijados con formaldehído, en las muestras obtenidas de pacientes con sífilis secundaria, esta técnica es más sensible que algunos métodos convencionales y puede usarse como prueba confirmatoria en los casos de sífilis secundaria. (Knispel et al., 2008)

### **Inoculación Animal**

Consiste en la inoculación de *T. pallidum* en los testículos de un conejo. Esta prueba es la de referencia, que determina la sensibilidad y la especificidad de las otras pruebas para el diagnóstico de sífilis. Además, es el método más antiguo para detectar una infección por *T. pallidum*. Este método no se utiliza de rutina porque es costoso y representa una dificultad técnica mayor. (Contreras, 2008)

### **Cultivo**

El cultivo de *T. pallidum* sólo se ha logrado en células epiteliales de conejo. La multiplicación de los gérmenes es muy lenta; el tiempo promedio de duplicación es de 30 a 33 horas, aunque algunos autores comunican que a temperatura de 33°C, el

crecimiento es más rápido. Se ha tratado de cultivar *T.pallidum* en medios acelulares microaerófilos con poco éxito. Este método no es adecuado para el trabajo de rutina del laboratorio, pero sí se realiza en los laboratorios de referencia. (Contreras, 2008)

### **Técnicas de Biología Molecular**

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR para *T. pallidum* utiliza cebadores diseñados a partir de fragmentos de ADN del gen que codifica para proteínas inmunodominantes de 47kDa del antígeno de superficie y de 39 kDa del gen TpnA, proteína básica de membrana. La amplificación puede llevarse a cabo a partir de muestras como líquido amniótico, suero neonatal, LCR, sangre y tejidos. Es altamente sensible y permite detectar de 1 a 10 treponemas. Para LCR y suero neonatal tiene una sensibilidad de 60% y 67%, respectivamente. Su mayor inconveniente es que también detecta ADN de treponemas no viables, ya que este no se elimina después de un tratamiento hasta los 15-30 días. (Grange et al., 2012)

Ante una sospecha de enfermedad por sífilis una PCR positiva confirmaría su diagnóstico.

#### **I.10.2 Diagnóstico indirecto**

El diagnóstico de laboratorio se basa en el uso de una prueba de detección no treponémica. Estas pruebas detectan anticuerpos contra antígenos reagínicos presentes tanto en *T. pallidum* como en algunos tejidos humanos, por lo que no son específicas de esta espiroqueta. (Aguilar Teclavica, 2014)

Ejemplos de estas pruebas: VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y la prueba rápida de reagina plasmática (RPR). Si se obtiene un resultado positivo en una prueba de detección, se utilizará el suero en una prueba treponémica confirmatoria con un antígeno específico de *T. pallidum* como por ejemplo, la prueba de hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA) y la de aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TPPA).

En la actualidad existen varias pruebas rápidas, con sensibilidades del 85-98% y especificidades de 92-98% frente a las pruebas treponémicas convencionales. (Estrada, 2008)

La asequibilidad, comodidad y viabilidad de las pruebas treponémicas rápidas las convierten en interesantes herramientas, no sólo como análisis confirmatorios, sino

también como pruebas de detección inmediata en el ámbito de la atención primaria o en áreas donde no se dispone de servicios de laboratorio. Sin embargo, dado que los anticuerpos treponémicos persisten durante años, independientemente de si los pacientes reciben tratamiento o no, estas pruebas treponémicas rápidas no sirven para comprobar la eficacia del tratamiento o distinguir una infección activa de una antigua infección ya tratada. (Estrada, 2008)

### **I.10.2.1 Pruebas no treponémicas**

Detectan anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra un complejo antigénico cardiolipina-lectina-colesterol producto de la interacción de los tejidos del huésped con *T. pallidum*. (Mandell, 2012)

Estos anticuerpos reagínicos, no son exclusivos de la sífilis y también son producidos en otras enfermedades infecciosas como: sarampión, varicela, hepatitis, mononucleosis infecciosa, lepra, tuberculosis, malaria, leptospirosis, tripanosomiasis, linfogranuloma venéreo, enfermedades autoinmunes, embarazo, etc.; por ello un resultado positivo debe confirmarse con una prueba treponémica. (Mandell, 2012)

Las pruebas no treponémicas tienen como ventajas su bajo costo, son fáciles de realizar y son útiles para monitorizar tratamiento. Si el tratamiento es eficaz los títulos deben disminuir significativamente (al menos dos diluciones) en los 6-12 meses siguientes, aunque en muchos pacientes tratados correctamente es frecuente que queden reactividades persistentes a títulos de 2 ó 1. (Mandell, 2012)

En cuanto a sus inconvenientes está el presentar fenómenos de prozona, sobretodo en muestras que presentan alta reactividad (puede ocurrir en pacientes con sífilis secundaria); por este motivo es conveniente titularlas siempre, también pueden presentar reacciones cruzadas y son poco sensibles en los estadios iniciales de la enfermedad. (Torres, 1996)

### **RPR**

El RPR (Rapid Plasma Reagin) es una prueba diseñada para detectar anticuerpos reagínicos de manera rápida en el suero y plasma. No requiere inactivación por calor, la muestra se mezcla con una suspensión que posee cardiolipina, lectina y colesterol en partículas de carbón. Si existen anticuerpos estos se combinan formando una

floculación y se realizarán diluciones seriadas para informar la máxima dilución de la muestra que es capaz de aglutinar. Su visualización es macroscópica. (Torres, 1996)

## **VDRL**

Sólo puede emplearse con suero. Es la única prueba validada para la detección de anticuerpos no treponémicos en líquido cefalorraquídeo, por lo que es la única prueba útil para el diagnóstico de neurosífilis. Para visualizar la floculación se requiere de un microscopio. (Longo et al., 2012 )

### **I.10.2.2 Pruebas treponémicas**

Utilizan antígeno treponémico específico y se pueden distinguir las siguientes:

- Inmunofluorescencia indirecta: FTA-Abs (anticuerpos absorbidos fluorescentes anti- treponema) o la prueba FTA-AbsDS (variante del anterior con doble tinción).
- Hemaglutinación: TPHA y MHA-TP, ésta última adaptación de la anterior con una placa de microtitulación.
- ELISA de anticuerpos treponémicos.
- Enzimoimmunoensayo de membrana (western-blot) treponémico.

Las pruebas antitreponémicas específicas se basan en la respuesta a los componentes antigénicos propios de *T. pallidum* y establecen una alta probabilidad de una infección, ya sea presente o producida en algún momento del pasado. (Blencowe, 2011)

### **FTA-Abs**

Es una prueba de inmunofluorescencia indirecta y es la técnica serológica de referencia. Utiliza como antígeno treponemas de *T. pallidum* obtenidos de testículos de conejo. Requiere que el suero del paciente sea absorbido primero con un antígeno de treponemas no patógenos, para eliminar los anticuerpos naturales que van dirigidos contra treponemas saprófitos de la cavidad oral o el tracto genital. Está normalizada para una dilución del suero a 1/5 y su interpretación puede ser bastante subjetiva. Es una prueba costosa para aplicarla como prueba de cribado en población de bajo riesgo, por lo que su utilización se centra en confirmar los resultados positivos de los métodos no treponémicos. Una vez se hace positiva, se mantiene habitualmente de por vida, por lo que no es útil para demostrar la actividad de la infección ni para el control terapéutico.

Sólo en el 10% de los casos se negativiza, sobre todo en los tratados precozmente y en los infectados por el VIH. (Blencowe, 2011)

### **TPHA**

Utiliza eritrocitos de oveja sensibilizados con antígenos nativos de treponema, cepa Nichols, extraídos por sonicación y adsorción previa de la muestra con membranas obtenidas de la cepa Reiter. La TPHA es una prueba basada en la aglutinación y como tal es posible cuantificar el resultado; sin embargo, no está demostrada la relación entre los títulos y la progresión de la enfermedad ni su utilidad en la monitorización del tratamiento. No está homologada para LCR. Es la prueba que muestra mayores diferencias de sensibilidad entre los estadios por lo que debe realizarse siempre junto a una prueba no treponémica (RPR/VDRL). Sin embargo, es un buen marcador para detectar infecciones latentes. (Real Hemando, 2013)

### **Western blot**

En el Western blot para *T. pallidum*, los antígenos pueden reaccionar con IgG, IgM o IgA presentes en el suero de pacientes con sífilis; la IgG reacciona fuertemente con una proteína de membrana de 47 kDa, pero es menos sensible y específica que la prueba de FTA-ABS. En cambio, cuando la prueba detecta IgM, es de gran utilidad en el diagnóstico de la sífilis secundaria y congénita, con una sensibilidad de 83%. Esto se reduce cuando el Western blot detecta IgA, donde la sensibilidad disminuye a 67%. (Murray et al., 2014)

### **Inno-Lia**

Es similar al Western blot, pero emplea las proteínas treponémicas recombinantes TpN15, TpN17 y TpN47 y un péptido sintético derivado de la región N-terminal de TmpA. Ideada como una prueba confirmatoria para la sífilis. Se evalúa en muestras de LCR, demostrando su utilidad en el diagnóstico de la neurosífilis. Requiere de un período de incubación más largo y un alto costo. (Ebel et al., 2000)

## **Pruebas rápidas**

Una prueba rápida es una prueba sencilla en el lugar de consulta, que puede usarse en todos los entornos de asistencia sanitaria a fin de administrar tratamiento de inmediato. (Garcia, 2013)

Se realiza fácilmente y no requiere condiciones especiales de almacenamiento o transporte. El resultado debe ser fácil de interpretar y, en condiciones ideales, se conocerá en menos de 30 minutos. La mayoría de las pruebas rápidas para sífilis se hacen en un formato de tira reactiva o casete. (Diaz et al., 2004)

Las pruebas rápidas para la determinación de sífilis son un ensayo Inmunocromatográfico en fase sólida para detección cualitativa de anticuerpos tipo IgG, IgM e IgA contra *T. pallidum*. (OMS, 2017)

Existen más de 20 pruebas rápidas para sífilis disponibles en el mercado. Si bien las instrucciones específicas para el procesamiento son diferentes para cada una de ellas, la mayoría de las pruebas rápidas para sífilis son eficaces cuando se usan según las instrucciones de los fabricantes; hay que prestar especial atención a la fecha de expiración. (OMS, 2017)

Las pruebas rápidas combinadas para VIH y sífilis en un mismo dispositivo se emplean y son de gran utilidad. Actualmente todas las pruebas rápidas combinadas para VIH/sífilis disponibles incluyen solamente el componente treponémico. No obstante, las pruebas rápidas combinadas para VIH/sífilis ofrecen el potencial de obtener resultados y tratamiento en el mismo lugar de atención y una reducción de costos neta en entornos en los que la detección y el tratamiento de ambas infecciones deben ser rápidos, como en embarazadas en clínicas de atención prenatal. (Garcia, 2013; OPS, 2015)

## **II. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **II.1 Diseño del estudio**

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas del IPK (LNRE-IPK) y el Laboratorio de Microbiología del Hospital General Docente “Enrique Cabrera”, en el periodo comprendido desde mayo de 2016 hasta enero de 2017.

### **II.2 UNIVERSO Y MUESTRA**

Para la presente investigación se incluyeron todas las embarazadas que acudieron al Hospital General Docente “Enrique Cabrera” con pródromos de parto, que mostraron voluntariedad ante la pesquisa de sífilis con el fin de detectar la sífilis gestacional con pruebas de diagnóstico rápido.

Se contó con una muestra de estudio de 221 gestantes que fueron seleccionadas teniendo en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Embarazadas con pródromos de parto y que manifestaron su consentimiento informado de participación por escrito en el estudio.

### **II.3 FASES DEL ESTUDIO:**

1. Toma de la muestra de sangre para prueba rápida y de suero para completar el algoritmo inverso y cumplir además con el diagnóstico convencional establecido por Plan Estratégico Nacional de ITS y VIH/sida.
2. Interpretación y análisis de resultados.

### **II.4 RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS**

Entre las muestras a utilizar se encuentran sangre y suero.

La toma de muestra de sangre para la prueba rápida se efectuó por punción del pulpejo del dedo, realizada por el investigador en la Sala de Partos del servicio de Ginecología y Obstetricia. Previa limpieza del área de punción, con algodón impregnado en alcohol, se presionó la yema del dedo seleccionado, se punzó con una lanceta estéril hasta obtener una gota de sangre para realizar la prueba de pesquisa.

Paralelamente se tomó muestra de sangre por punción endovenosa con la ayuda de una jeringuilla, de inmediato la sangre se depositó en un tubo de ensayo de 13x100 mm

sin anticoagulantes, se dejó coagular por 30 minutos y luego se centrifugó para obtener la muestra de suero (sobrenadante), la que fue conservada a -20°C para su estudio posterior.

A las muestras de sangre se le aplicó el SD BIOLINE Syphilis 3.0 como prueba de pesquisa rápida de sífilis y a los sueros se les realizó VDRL y TPHA.

## II.5 PROCEDIMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO.

### SD BIOLINE Syphilis 3.0

Se empleó el estuche SD BIOLINE Syphilis 3.0 (Standard Diagnosis, República de Corea del Sur) comercializado en Cuba por MindMax S.A., siguiendo las instrucciones de su fabricante. En breve, se adicionó una gota (20 µL) de la muestra de sangre, dentro de la zona marcada con una “S” en el casete, luego se añadió cuatro gotas del diluyente dentro de la misma zona y se incubó durante 20 minutos (no se realizó la lectura pasados los 20 minutos para evitar posibles resultados falsos positivos).

Lectura e interpretación:

Se consideró como muestra negativa aquella en la que se observó la formación de una banda única de color púrpura en la zona control “C”; muestra positiva si se observó la presencia de dos bandas de color púrpura (una en la zona control y otra en la zona “T”) en la ventana de resultados, independientemente de qué banda aparezca primero, y como prueba no válida la no existencia de banda color púrpura en la zona control (figura 1).

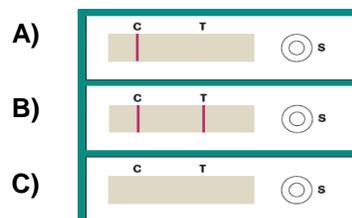


Figura 1. Representación de la prueba rápida SD BIOLINE Syphilis 3.0.

A) Prueba negativa, B) Prueba positiva, C) Prueba no válida.

### VDRL

Se empleó el VDRL-Plus (Centis, Cuba), siguiendo el procedimiento descrito por el productor en la literatura interna del estuche diagnóstico.

#### Prueba cualitativa:

De manera inicial se atemperaron los reactivos y las muestras a temperatura ambiente, se controló además la temperatura del laboratorio (23-29°C).

A cada círculo de una lámina de cristal excavada, se le añadió, con el empleo de micropipetas, 50 µL de suero y 20 µL de antígeno (previamente homogenizado).

La lámina se colocó en el agitador rotatorio y se accionó el equipo a 160 rpm durante 4 minutos. Se procedió entonces a la lectura en un microscopio óptico empleando el lente de poco aumento (magnificación total: 100X).

Se utilizaron los controles positivo y negativo del estuche, así como tres sueros controles internos (no reactivo, débil reactivo y reactivo) de la seroteca del laboratorio.

#### Lectura e interpretación:

Se definió como suero reactivo aquel donde se observaron flóculos de mediano y gran tamaño en los hoyuelos; suero débil reactivo si se observaron agrupaciones o flóculos pequeños, además de partículas en forma de agujas pequeñas distribuidas de manera uniforme; y suero no reactivo aquel donde se observó muchas partículas en forma de agujas pequeñas distribuidas de manera uniforme sin formar agrupaciones (figura 2).

#### Prueba semicuantitativa:

Se le realizó a todo suero con resultado reactivo o débil reactivo.

Para este ensayo se colocaron 50 µL de solución salina (0,9%) en cada hoyuelo de la lámina donde se realizaron las diluciones, al instante se añadió 50 µL de suero en el primer hoyuelo y se homogenizó. Luego se tomó 50 µL de este círculo y se adicionó al siguiente realizando homogenización, y así de manera sucesiva hasta el último hoyuelo. Se colocó la lámina en el agitador rotatorio y luego se accionó el equipo a 160 rpm durante 4 minutos.

De forma inmediata después de la rotación se observó con el microscopio óptico con el lente de poco aumento. La lectura se realizó igual al ensayo cualitativo y el título del suero fue el inverso de la dilución más alta donde se observó el resultado reactivo.

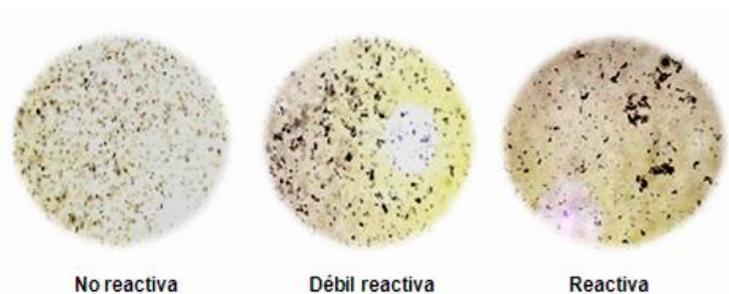


Figura 2. Interpretación de la prueba VDRL.

### TPHA

Se utilizó el estuche comercial TPHA (Centis, Cuba) siguiendo las instrucciones de su fabricante.

Prueba cualitativa:

Los reactivos y las muestras fueron atemperados a la temperatura ambiente.

Se preparó una dilución 1:20 de la muestra en Tampón (10  $\mu$ L suero + 190  $\mu$ L Tampón) en un pocillo de una placa de poliestireno de 96 pocillos con fondo en U. Luego se colocaron 25  $\mu$ L de la dilución en dos pocillos adyacentes. Al primero se le adicionó 75  $\mu$ L de células control, homogenizadas de forma previa, y al segundo 75  $\mu$ L de células sensibilizadas homogenizadas.

Dicho procedimiento se realizó también a los controles positivo y negativo del estuche (originalmente diluidos 1:20).

La placa se agitó de forma suave para la completa homogenización de las mezclas. Se cubrió la misma y se incubó a temperatura ambiente durante 45-60 minutos, en un área alejada de fuentes de vibración, calor y luz directa.

Lectura e interpretación:

Para realizar la lectura se buscó la formación o no de la hemaglutinación. Se interpretó como positivo cuando se observó en el pocillo de las células sensibilizadas la aglutinación parcial o total de las células y negativo cuando se observó un botón compacto de células rojas en el fondo del pocillo, a veces con un pequeño orificio en el centro.

La prueba se consideró no válida cuando se observó hemaglutinación con las células control.

## II.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados de la investigación fueron introducidos en una Base de Datos diseñada al efecto mediante el empleo del programa Excel (Microsoft Office).

Se utilizaron medidas de Estadística Descriptiva como frecuencias y porcentajes, y Estadística Inferencial como cálculo de medias. Además se calculó la coincidencia o índice de validez de los resultados de la prueba rápida en relación a los de la TPHA como prueba de referencia, con ayuda del paquete estadístico EPIDAT versión 3.1.

A partir de la encuesta seroepidemiológica se describieron las principales variables plasmadas en la misma.

## II.7 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Para dar cumplimiento a los objetivos de la investigación se estudiaron las variables que se muestran a continuación (tabla):

**Tabla 2.** Operacionalización de las variables

Variables	Operacionalización		
	Clasificación de la variable	Categorías de la escala	Definición de las categorías de la escala
Edad	Cuantitativa ordinal	≤ 15 años 16 - 19 años 20 - 29 años 30 - 39 años ≥ 40 años	Se tuvo en cuenta la edad en años cumplidos.
Relaciones sexuales	Cualitativa nominal politómica	- Personas del sexo contrario. - Personas de ambos sexo.	Según orientación sexual.

Variables	Operacionalización		
	Clasificación de la variable	Categorías de la escala	Definición de las categorías de la escala
	Cualitativa nominal politémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Siempre con la misma persona.</li> <li>- Varias personas conocidas, siempre las mismas.</li> <li>- Esporádicamente con personas desconocidas o poco conocidas.</li> <li>- Frecuentemente con personas desconocidas o poco conocidas.</li> </ul>	Según comportamiento sexual.
Métodos profilácticos de ITS	Cualitativa nominal politémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguno</li> <li>- Condón</li> <li>- Otro</li> </ul>	Se tuvo en cuenta una de las categorías. En caso de emplear otro método se requirió definir cuál.
Condón	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Siempre</li> <li>- A veces</li> </ul>	Según frecuencia del uso del condón
Lesiones actual	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Boca</li> <li>- Genitales</li> </ul>	Según localización de la lesión.

Variables	Operacionalización		
	Clasificación de la variable	Categorías de la escala	Definición de las categorías de la escala
	politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ano</li> <li>- Piel de otras regiones del cuerpo (palma de las manos, plantas de los pies, espalda, glúteos, abdomen)</li> </ul>	
Aparición de la lesión	Cuantitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor 1 semana</li> <li>- 1-2 semanas</li> <li>- 2-4 semanas</li> <li>- Mayor 4 semanas</li> </ul>	Según el tiempo de aparición de la lesión.
ITS anterior	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>	Se tuvo en cuenta la presencia de otra ITS.
Tipo de ITS	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sífilis</li> <li>- Gonorrea</li> <li>- Verruga genital</li> <li>- Herpes genital</li> <li>- Trichomonas</li> <li>- Clamidia</li> <li>- Micoplasmas</li> <li>- Otra(s)</li> </ul>	Se tuvo en cuenta una o varias de ellas, en caso de presentar otra(s) se requirió especificar cuál.

Variables	Operacionalización		
	Clasificación de la variable	Categorías de la escala	Definición de las categorías de la escala
Lesiones durante los últimos 10 años	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Boca</li> <li>- Genitales</li> <li>- Ano</li> <li>- Piel de otras regiones del cuerpo (palma de las manos, plantas de los pies, espalda, glúteos, abdomen)</li> </ul>	Según localización de la lesión.
Tratamiento para las lesiones	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- no</li> </ul>	Según si recibió o no tratamiento para las lesiones y especificar cuál.
Enfermedad crónica	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>	Según si padece o no de alguna enfermedad crónica, infecciosa o no.
Vacuna	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si</li> <li>- No</li> </ul>	Según si recibió o no vacunación en los últimos 3 meses y especificar cuál.

Variables	Operacionalización		
	Clasificación de la variable	Categorías de la escala	Definición de las categorías de la escala
Prueba rápida (SD BIO-LINE 3.0)	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Positiva</li> <li>- Negativa</li> </ul>	Detección cualitativa de anticuerpos (IgM, IgG) contra <i>T. pallidum</i> .
VDRL cualitativa PNT	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reactivo</li> <li>- Débil reactivo</li> <li>- No reactivo</li> </ul>	Observación de flóculos de grande, mediano y pequeño tamaño o partículas en forma de agujas distribuidas de manera uniforme.
TPHA cualitativa (prueba treponémica)	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Positiva</li> <li>- Negativa</li> </ul>	Formación de efecto o no hemaglutinante.

## **II.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA INVESTIGACIÓN.**

El protocolo de investigación de este estudio fue revisado y evaluado por la Comisión Científica Especializada de Microbiología y el Comité de Ética Institucional del IPK (CEI-IPK 18-17).

Se cumplieron las medidas de bioseguridad establecidas para el trabajo, la manipulación del microorganismo y las muestras según los niveles de riesgo establecidos por la Comisión Nacional de Seguridad Biológica en la Resolución 38/2006.

La información se conservó con carácter confidencial. No se reveló la identidad de las mujeres de las que se recibieron muestras clínicas para el estudio. Los resultados de las pruebas de laboratorio se enviaron a los médicos de asistencia, y se utilizó por el equipo de investigación con fines científicos.

Las mujeres involucradas en la investigación, de las que se obtuvieron muestras clínicas, sólo conocieron los resultados de las pruebas de diagnóstico microbiológico a través del médico de asistencia que las atendió de forma directa. Ninguna de las labores planificadas en el presente trabajo atentaron contra la integridad de las embarazadas involucradas, ellas facilitaron la pesquisa y confirmación de la infección por *T. pallidum* en los mismos, lo que contribuyó a la aplicación oportuna y rápida de tratamiento específico, así como al control y prevención de la sífilis congénita.

Se obtuvo el consentimiento informado (anexo B, de forma escrita, de las embarazadas que participaron de manera voluntaria y gratuita en el estudio correspondiente, previa explicación en un lenguaje sencillo y claro de cómo se realizaría el mismo, su importancia y los beneficios que proporcionaría. Los datos de las participantes fueron mantenidos bajo estricta confidencialidad, solo accesibles a los investigadores partícipes en el estudio.

Toda la información relacionada con esta investigación en general se encuentra en formato electrónico, conservada y protegida en el LNE-IPK donde se realizaron además copias (salvas) de la información.

### **Recolección de la información**

A las embarazadas que mostraron voluntariedad para ofrecer información personal se les aplicó una encuesta seroepidemiológica (anexo C) con datos sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y resultados del diagnóstico de laboratorio.

### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### III.1 FRECUENCIA DE EMBARAZADAS CON SÍFILIS ANTES DEL PARTO EN EL PERIODO ESTUDIADO

Durante el periodo de estudio el 1,4% (3/221) de las embarazadas resultaron positivas en la prueba rápida SD BIOLINE Syphilis 3.0 antes del momento del parto. Estas pacientes tenían el antecedente de haber tenido sífilis durante el embarazo en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente, por lo que habían recibido tratamiento. En la tabla 1 se resume la información del estudio serológico de las tres embarazadas.

Tabla 3. Resumen de los resultados serológicos de las gestantes con antecedentes de sífilis durante el embarazo.

Paciente	Resultado VDRL en suero al momento de la captación del embarazo	Momento del diagnóstico de sífilis en el embarazo	Resultados serológicos antes del momento del parto (VDRL/TPHA)
1	64	Primer trimestre	4/positiva
2	No reactiva	Segundo trimestre	2/positiva
3	No reactiva	Tercer trimestre	Débil reactiva/positiva

La paciente 3 refirió haber tenido sífilis también en el embarazo anterior, pues tuvo una “serología reactiva”, elemento que no será tomado en cuenta en esta investigación ya que se no se conoció si se empleó una prueba treponémica (TPHA) para la confirmación del diagnóstico o si se trató de un falso biológico positivo por VDRL.

La positividad en las pruebas rápidas revela la presencia de anticuerpos antitreponémicos (específicos), los que pueden estar dados por una infección activa o pasada ya tratada. El empleo del algoritmo inverso (prueba treponémica rápida seguida de una prueba no treponémica) facilita el diagnóstico de un caso de sífilis cuando no existe el antecedente de haber tenido la infección reciente. (Janier et al., 2014)

En las tres gestantes en las que se demostró la presencia de anticuerpos específicos en sangre por la prueba rápida usada, a pesar de que los resultados por VDRL fueron reactivos, no se confirmó la enfermedad dado el antecedente de sífilis gestacional

tratada y la disminución en los niveles de anticuerpos reagínicos, siendo la prevalencia de sífilis venérea antes del parto en la muestra poblacional estudiada de 0%. Ello denota el cumplimiento de las acciones expresadas en el Plan Estratégico Nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/sida y el Programa de Atención Materno Infantil dirigidas a la pesquisa prenatal de sífilis.

Los resultados de la presente investigación, en cuanto a la cifra de sífilis gestacional encontrada, son similares a otros informes realizados internacionalmente, aunque en la literatura revisada existe poca información sobre estudios de pesquisa de sífilis antes del momento del parto.

Durante los últimos años la incidencia de sífilis ha aumentado a nivel mundial y de igual manera, la sífilis congénita en neonatos (Programa Nacional de Prevención y Control de la infección por VIH/SIDA e ITS División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud, 2013).

Noyola et al. (2006) al realizar una encuesta seroepidemiológica en 1857 mujeres que acudieron para la atención del parto a un hospital general de la ciudad de San Luis Potosí, México, encontraron sífilis en cinco (0,27%) mujeres al momento del parto.

En una investigación realizada en California en el periodo de agosto del 2007 a agosto del 2010, Mmeje *et al.* (2015) encontraron una seroprevalencia de sífilis en pacientes embarazadas de 2%.

Según reporte del Instituto Etíope de Investigaciones en Nutrición y Salud en el 2009 la prevalencia de sífilis en embarazadas fue de 2,3%. Resultados similares han sido publicados también por Endris *et al* (2015), quienes declaran cifras de 2,9% en el 2015, y Melku *et al.* (2015) de 3,7% de marzo a mayo del 2012 en 1350 mujeres embarazadas que asistieron a una clínica.

En Nigeria se reportó una prevalencia de sífilis de 0,07% (Bukor et al., 2009), mientras que en Tanzania (Yahya-Malima et al., 2008), en una zona rural de China (Yang et al., 2013) y en Burkina Faso (Bocoum *et al.*, 2017) se reportaron valores de 1,6%; 0,39% y 1,9%, respectivamente.

En un estudio similar realizado en gestantes atendidas en el Hospital Peruano de San Juan de Lurigancho en el año 2013, se obtuvo que la prevalencia fue de 0,77% (Aguilar y Ticlavilca, 2014). Por su parte, Galeano y Cardona et al. (2010) en Colombia

obtuvieron una prevalencia de sífilis gestacional de 1,4%. En contraste, Hernández-Trejo *et al.* (2006) en México determinaron una prevalencia de 0,3%, la cual es relativamente baja según la OPS.

En la presente investigación se utilizó el algoritmo inverso para el diagnóstico de sífilis, pero teniendo en cuenta que es un algoritmo nuevo en Cuba y la experiencia en su uso es limitada, a todas las embarazadas se les realizaron las pruebas serológicas convencionales (VDRL y TPHA) en suero independientemente de los resultados de la prueba rápida. Así se obtuvo en otra de las embarazadas un resultado falso positivo por VDRL con título de dos, ya que tanto la prueba rápida como la TPHA resultaron negativas. Esta gestante refirió no padecer de alguna enfermedad crónica o aguda, lo que supone al embarazo como causa del falso positivo.

Las reacciones falsas positivas en las pruebas no treponémicas se estima que ocurren entre 0,2% a 0,8% y están asociadas a la edad avanzada, el embarazo, post-inmunización, uso de drogas intravenosas, enfermedades malignas y autoinmunes como el lupus eritematoso, así como por virus, en particular el virus Epstein-Barr y los virus de las hepatitis, protozoarios o infección por micoplasma (Janier *et al.*, 2014).

En Cuba, en un estudio sobre la utilidad de la TPHA para la confirmación de sífilis en embarazadas y púerperas, durante 2009-2011, se demostró que el 33,9 % de los resultados reactivos por VDRL/RPR en embarazadas constituían falsos positivos y que los trimestres I y III contribuyen mayormente a este tipo de resultado. (Rodríguez *et al.*, 2013)

Los títulos de los resultados falsos positivos por VDRL/RPR generalmente son inferiores a ocho, (Rodríguez *et al.*, 2013; Janier *et al.*, 2014) tal como se evidenció en este caso.

### **III.2 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA RAPIDA CON LOS DE LAS PRUEBAS CONVENCIONALES**

Las pruebas de inmunocromatografía, tales como SD BIOLINE Syphilis 3.0, son la opción más aceptable para la prueba prenatal de sífilis, especialmente cuando hay limitación de recursos. Recientemente se demostró su alta sensibilidad y especificidad (Rogozińska *et al.*, 2017).

En la tabla 2 se muestra la comparación de los resultados de la prueba rápida en sangre con los obtenidos por la TPHA (prueba de referencia) en las muestras de sueros de las embarazadas estudiadas.

Tabla 4. Coincidencia/discrepancia de los resultados de las pruebas SD BIOLINE Syphilis 3.0 y TPHA.

		TPHA		
		Positiva	Negativa	Total
SD BIOLINE Syphilis 3.0	Positiva	3	0	3
	Negativa	3	215	218
	Total	6	215	221

La concordancia entre los resultados o índice de validez de la prueba rápida es de 98,64% (218/221) (IC 95%; 96,89%-100,00%) y el coeficiente de Kappa de 0,6605 (IC 95%; 0,3016-1,0000) con una  $p=0,0000$ , por lo que los resultados de la prueba SD BIOLINE Syphilis 3.0 son aceptables. Este resultado es similar al obtenido por Morales en Cuba en 2016, al utilizar la prueba SD BIOLINE Syphilis 3.0 en la pesquisa de sífilis en hombres que tienen sexo con hombres, quien reporta una discrepancia de los resultados con la TPHA de 0,5%. (Morales, 2017).

Como se puede apreciar en la tabla 2, para tres embarazadas se obtuvieron resultados falsos negativos por la prueba rápida pues resultaron positivas por TPHA. Las muestras de sueros de estas mujeres resultaron negativas también por VDRL, lo que unido a la ausencia de manifestaciones clínicas sugiere que las mismas no presentaban la infección activa y por ende no requerían de tratamiento específico. Para estas muestras hubiese sido importante contar con otra prueba treponémica como la FTA-ABS para esclarecer la discordancia.

Ninguna de las embarazadas refirió haber tenido sífilis ni padecer de alguna enfermedad aguda o crónica.

Una limitación de la prueba SD BIOLINE 3.0 para sífilis es que puede producir resultados falsos negativos cuando la infección es adquirida recientemente, y que

puede resultar positiva aun cuando el tratamiento sea curativo porque los anticuerpos contra *T. pallidum* pueden persistir durante toda la vida (Morales, 2017).

Se reporta que las pruebas treponémicas pueden ser negativas durante la sífilis primaria y temporalmente en la sífilis secundaria, (Janier et al., 2014) aunque para ninguna de las embarazadas en cuestión existía la sospecha clínica de la enfermedad ni resultados reactivos en la prueba no treponémica. También los falsos negativos pudieran deberse a problemas técnicos dados por afectación en la calidad de las pruebas rápidas o por las características de la muestra de sangre utilizada, generalmente la primera gota de sangre se obtiene contaminada con la linfa de la piel, por lo que la cantidad de anticuerpos es inferior, aunque Domínguez al evaluar el desempeño diagnóstico de esta prueba en Cuba reportó 100% de coincidencia entre los resultados al utilizar sangre y suero de un mismo paciente, así como pruebas no válidas. (Domínguez, 2013)

Los resultados de esta investigación coinciden con los de Henrich *et al.* (2011), quienes utilizaron el algoritmo inverso en mujeres embarazadas y detectaron tres pruebas rápidas negativas y positivas por la TPHA.

Duque en el 2015 en Cuba, encontró al utilizar sangre 2/36 pacientes con prueba rápida (Syphilis Whole Blood/Serum/Plasma Cassette) negativa, VDRL no reactiva y TPHA positiva lo que sugirió falsos negativos en la prueba rápida. (Duque, 2016) De igual manera, Morales en 2017 en la pesquisa de sífilis en hombres que tienen sexo con hombres reportó 5/104 con prueba rápida negativa, VDRL no reactiva y TPHA positiva. (Morales, 2017)

### **III.3 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS GESTANTES ESTUDIADAS**

De forma general, la edad de las embarazadas estudiadas osciló entre 14 y 46 años, con una edad media de 26 años. En la tabla 3 se presenta la distribución de las embarazadas según grupo etario y resultado por la prueba rápida. Las que adquirieron sífilis gestacional presentaban al momento del parto 17, 20 y 26 años.

Tabla 5. Distribución de las gestantes en estudio según grupo etario y resultado por SD BIOLINE Syphilis 3.0

		Grupo etario (años)					Total
		n (%)					
		≤15	16-19	20-29	30-39	≥40	
SD BIOLINE Syphilis 3.0	Negativa	2 (0,9)	34 (15,4)	118 (53,4)	60 (27,1)	4 (1,8)	218 (98,6)
	Positiva	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	3 (1,4)
	Total	2 (0,9)	35 (15,9)	120 (54,3)	60 (27,1)	4 (1,8)	221 (100)

La edad gestacional de las embarazadas fue de  $39,5 \pm 1,36$  años, variando de 34 a 42 semanas. La edad gestacional de las pacientes que padecieron sífilis fue de 39, 39,3 y 39,4 semanas. Todos fueron partos a término.

Endris *et al.* (2015) reportaron que la prevalencia de sífilis es mayor en mujeres con más de 30 años, en el tercer trimestre del embarazo, en mujeres casadas; y que las amas de casa e iletradas tienen mayor prevalencia que el resto de las ocupaciones de la población estudiada.

Los resultados de la presente investigación difieren de los encontrados por los autores anteriores y otros, ya que la aparición de sífilis gestacional en la muestra estudiada fue en mujeres menores de 30 años, y en los tres trimestres del embarazo.

Noyola *et al.* (2006) reporta que los factores maternos asociados con una probabilidad superior de presentar sífilis antes del momento del parto incluyen mayor edad materna, mayor número de embarazos previos y vivir en unión libre con su pareja.

En una investigación realizada en Gondar por Melku *et al.* (2015) se obtuvo que el mayor porcentaje de mujeres reactivas por la prueba no treponémica RPR se encontró en el tercer trimestre del embarazo (81,82%), y que las que tenían más de 30 años mostraron mayor prevalencia (11,5%).

En la tabla 4 se exponen las frecuencias de ocurrencia de las variables de riesgo seleccionadas que pueden conllevar a la adquisición o búsqueda de sífilis en embarazadas. Se destacan las altas frecuencias relativas de mujeres que mantuvieron relaciones sexuales durante el embarazo, afortunadamente con la misma persona, pero parte de ellas sin uso del condón, práctica potencial de riesgo para la adquisición de

sífilis y otras ITS. Todas las campañas de prevención de ITS y VIH/sida recurren al uso profiláctico del condón; sin embargo, aún existen debilidades en este aspecto.

Se debe aclarar que aunque el porcentaje de embarazadas con tatuajes es relativamente alto, ninguno de ellos fue realizado en el transcurso del embarazo, databan de 1 a 18 años atrás.

Tabla 6. Frecuencia de las variables de riesgo de sífilis en las embarazadas estudiadas.

Variables de riesgo	Sí		No	
	n	%	n	%
Relaciones sexuales durante embarazo	182	82	39	18
No uso de métodos profilácticos (condón)	48	21,8	173	78,2
Relaciones sexuales con más de una persona	0	0	221	100
Partos prematuros anteriores	1	0,4	221	92,3
Abortos espontáneos	8	3,6	213	96,4
Presencia de tatuajes	84	38,0	137	62,0
Recepción de transfusiones de sangre	11	5	210	95,0
Controles prenatales no realizados	1	0,5	220	99,5
No evidencia de prueba VDRL en los tres trimestres	1	0,5	220	99,5
ITS antes del embarazo	0	0	221	100
ITS durante el embarazo (diferente a sífilis)	2	0,9	219	99,1

En ninguna de las embarazadas que expresaron haber tenido abortos o partos prematuros previamente, se identificó el marcador de sífilis pasada (TPHA o prueba rápida positiva), lo que sugiere que no ha existido sífilis gestacional anteriormente.

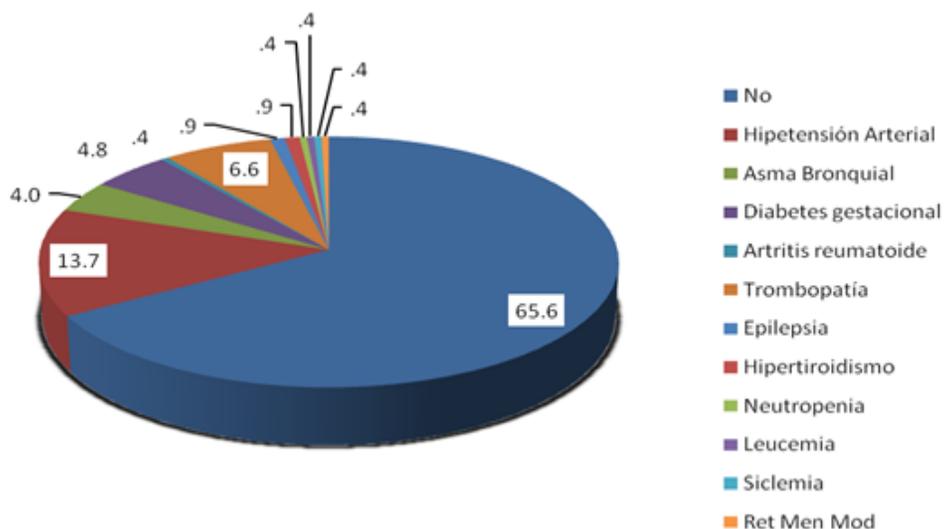
Entre las ITS diagnosticadas durante el embarazo estuvo la infección por VIH en una gestante, y vaginosis bacteriana en otra, aunque esta última no es reconocida como ITS por las organizaciones internacionales.

Las tres mujeres diagnosticadas con sífilis gestacional se mantuvieron seronegativas al VIH, y manifestaron hacer uso del condón en sus prácticas sexuales durante el embarazo. En las mismas no se identificaron variables de riesgo. Se debe tener en cuenta que no siempre las poblaciones en estudio responden de forma sincera los cuestionarios.

A diferencia de este estudio, Añez *et al.* (2016) al determinar la seroprevalencia de sífilis en gestantes adolescentes y adultas identificó como factores de riesgos para adquirir esta infección el diagnóstico de ITS en la pareja (62,5%), antecedentes de ITS (58,4%), relaciones sin protección (100%) y promiscuidad (87,5%) entre otros.

En la figura 1 se recogen los antecedentes de salud de las gestantes estudiadas. Se constató que el 65,6% (149/221) de ellas no poseían padecimiento alguno, mientras que el 34,4% refirieron tener alguna enfermedad de base, o combinaciones de estas. Afortunadamente ninguna de estas últimas mostró resultados falsos positivos en las pruebas diagnósticas utilizadas. Es conocido que las enfermedades crónicas pueden provocar este tipo de resultado en las pruebas serológicas para sífilis. (Janier *et al.*, 2014)

Figura 3. Antecedentes de salud de las embarazadas estudiadas.



Durante los muestreos realizados en la Florida EEUU y en Guam, donde se realizaron pesquisas de sífilis en el primer y tercer trimestre del embarazo, se demostró la importancia de la pesquisa para prevenir a las embarazadas con sífilis de tener niños con sífilis congénita (Matthias *et al.*, 2017; Cha, 2017).

En los tres hijos de las mujeres con sífilis gestacional se detectó la presencia de anticuerpos reagínicos por VDRL, pero en proporciones inferiores a los de las madres, y de anticuerpos treponémicos por TPHA, lo que avala el diagnóstico previo de sífilis en sus madres. Una debilidad de la presente investigación es que no se contó con pruebas para la detección de anticuerpos IgM específicos antitreponémicos. El no incremento de

los títulos por VDRL en los recién nacidos respecto a los de las madres antes del parto, y la ausencia de manifestaciones clínicas al examen clínico y físico confirman la no presencia de sífilis congénita en los pequeños infantes. Ello demuestra una vez más el éxito al cumplir con lo establecido en el Plan Estratégico Nacional.

La probabilidad de transmisión vertical de sífilis varía de acuerdo con el estadio en que se encuentra la infección de la madre durante el embarazo. La probabilidad de transmisión durante sífilis primaria o secundaria no tratada es de 60 a 90%; en la sífilis latente temprana, es de 40%, y en la sífilis latente tardía se reduce a menos de 10%. (Noyola *et al.*, 2006)

En este trabajo se demuestra la importancia de contar con alternativas diagnósticas rápidas para la pesquisa de sífilis, específicamente cuando se cuenta con las herramientas necesarias para aplicar el algoritmo inverso. Aunque la población femenina estudiada no fue una población de riesgo, dado que prácticamente en su totalidad contaba con los controles prenatales para sífilis y habían cumplido sus esquemas de tratamiento específico para la enfermedad, es conocido que en ocasiones determinadas pacientes escapan al sistema de salud, lo que incrementa el riesgo para la sífilis congénita.

Los resultados de este estudio sugieren la ubicación de pruebas rápidas para la pesquisa de sífilis en hospitales maternos, así como en el nivel primario de salud para los controles prenatales en embarazadas y de sus parejas.

## CONCLUSIONES

- ✓ La ausencia de sífilis gestacional al momento del parto, a pesar de su diagnóstico previo en mujeres durante la gestación, es muestra del éxito de los controles prenatales y su seguimiento en la población estudiada.
- ✓ La prueba SD BIOLINE Syphilis 3.0 constituye una herramienta diagnóstica alternativa valiosa para la pesquisa de sífilis en gestantes.
- ✓ La ausencia de sífilis al momento del parto en las embarazadas estudiadas imposibilita la descripción de variables de riesgo, aunque se destacan las prácticas sexuales durante el embarazo sin uso de condón.
- ✓ La pesquisa rápida de sífilis en embarazadas al momento del parto es una alternativa racional y sencilla para la detección de esta enfermedad.

## RECOMENDACIONES

- ✓ Proponer a las autoridades de Salud Pública la extensión de la pesquisa rápida de sífilis a otros hospitales maternos y a la atención primaria en salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilar-Ticlavilca R. Factores de riesgo de Sífilis en gestantes atendidas en el Hospital de San Juan de Lurigancho en el año 2013. Trabajo de diploma para optar por el título de Profesional de Licenciada en Obstetricia. Facultad de Medicina Humana E.A.P. de Obstetricia. 2013, 53pp.

Aldana Y. Seroprevalencia de la sífilis en diferentes grupos poblacionales de ciudad de La Habana [Tesis de diploma en opción al título de Licenciado en Microbiología y Virología]. Cuba: IPK; 2005.

Alvarez-Hernandez G, Salazar-Arriola SA, Bocanegra-Luna C. Guía para el diagnóstico y manejo de la sífilis en el embarazo y prevención de la sífilis congénita. Secretaria de Salud Pública del Estado de Sonora. 2012.

Añez AS, Villalobos N, Urdaneta JR, García J, Villalobos S, Contreras AJ *et al.* Seroprevalencia de sífilis en gestantes adolescentes y adultas. VITAE 2016; 66:1-9.

Berdasquera Corcho D, Lazo Alvarez MA, Galindo Santana BM, Gala Gonzalez A. Sífilis: Pasado y presente. Rev Cubana Hig Epidemiol 2004; 42(2):1-4.

Blencowe VH, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. Public Health 2011; p: 2-16.

Bocoum FY, Tarnagda G, Bationo F, Savadogo JR, Nacro S, Kouanda S, Zarowsky CH. Introducing onsite antenatal syphilis screening in Burkina Faso: implementation and evaluation of a feasibility intervention tailored to a local context. BMC Health Serv Res. 2017; 17:378.

Bristow CC, Severe L, Pape JW, Javanbakht M, Lee SJ, Scott W *et al.* Dual rapid lateral flow immunoassay fingerstick whole blood testing for syphilis and HIV infections is acceptable and accurate, Port-au-Prince, Haiti. BMC Infect Dis. 2016; 16:302.

Bukor M, Audu BM, Takoivi A, joy BB, killimo A. Is routine antenatal screening for syphilis in Nigeria still justified clinically and economically? Saudi Med J. 2009;30(10):1311-5.

Carrada Bravo T. Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. Rev. Fac. Med. 2003; 46(6): 236-41.

Carrada BT. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis Rev Mex Patol Clin. 2003; 50 (2): 82-96.

Castañeda BM. Costo Efectividad del uso de pruebas Treponémicas Rápidas para la detección y tratamiento temprano de la sífilis gestacional en pacientes subsidiadas y no afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud en Bogotá. [Master en Epidemiología Clínica]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2011.

Cavagnaro MF, Pereira RT, Perez PC, Vargas VF, Sandoval CC. Rev Chil Pediatr 2014; 85(1): 86-93).

Centers for Disease Control. Congenital syphilis—United States, 2003-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59:413-417.

Cha S, Malik T, Abara WE, DeSimone MS, Schumann B, Mallada E et al. Screening for Syphilis and Other Sexually Transmitted Infections in Pregnant Women - Guam, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017 Jun 23;66(24):644-648.

Contreras E, Zuluaga X, Ocampo S. Sífilis: La Gran Simuladora. Asociación Colombiana de Infectología. 2008. p.340-347.

Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2011. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2012.

Domínguez IM. SD BIOLINE Syphilis 3.0 para la pesquisa rápida de sífilis venérea en diferentes niveles de atención de salud. [Trabajo para optar por el Título de Master en Bacteriología Micología].Cuba: IPK; 2014.

Domínguez IM. Evaluación de una prueba rápida para la pesquisa de sífilis venérea. Octubre-Diciembre, 2012 [Trabajo para optar por el Título de Médico Especialista de Primer Grado en Microbiología]. Cuba: IPK; 2013.

Duque R. Evaluación del desempeño diagnóstico y clínico de una prueba rápida para la pesquisa de sífilis venérea. Tesis en Opción al grado de médico Especialista en primer grado en Microbiología. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana. 2016.

Ebel A, Vanneste L, Cardinaels M, Sablon E, Samson L. Validation of the INNO-LIA Syphilis kit as a confirmatory assay for *Treponema pallidum* antibodies. J Clin Microbiol. 2000;38(1):215-19.

Endris M, Deressa T, Belyhun T, Moges F. Seroprevalence of syphilis and human immunodeficiency virus infections among pregnant women who attend the University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. BMC Infect Dis 2015; 15:111.

Erbelding E, Quinn TC. The impact of antimicrobial resistance on the treatment of sexually transmitted diseases. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(4):889.

Estrada S. Las pruebas rápidas en la promoción, prevención y diagnóstico de la sífilis. Asoc Colom Infect. 2008;12(4):287-96.

Ethiopian Health and Nutrition Research Institute. Report on the 2009 round antenatal care sentinel HIV surveillance in Ethiopia: AddisAbaba; 2011.

Galban E, Benzaken A. Situación de la sífilis en 20 países de Latinoamérica: año 2006. DST – J Bras Doenças Sex Transm 2007; 19(3-4):166-172.

Galeano – Cardona CL, García – Guitierrez WD, Congote – Arang LM, María Vélez – García, A, Martínez – Buitrago DM, Prevalencia de sífilis gestacional e incidencia de sífilis congénita, Cali, Colombia, 2010. Rev Colombiana Obstet Ginecol. 2010; 63(4).  
Disponibile en:  
[http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista\\_Vol63No4\\_Octubre\\_Diciembre\\_2012/v63n4a03.pdf](http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista_Vol63No4_Octubre_Diciembre_2012/v63n4a03.pdf)

Gandra-Lafetá KR, Martelli IH, Fagundes M, Ribeiro LM. Maternal and congenital syphilis, underreported and difficult to control. Rev Bras Epidemiol 2016; 19(1): 63-74.

Garlow M., Holmer H., Lago E. Subsequent pregnancies in women with previous gestational syphilis. Cien Saude Colect 2015;20(9):2867-78.

Garreis MC. Sífilis Aspectos Epidemiológicos .Trabajo para optar por el Título de Especialista en Dermatología Argentina 2003.

Ginebra González OA. Microorganismos espirilares. En: Llop A, Valdés - Dapena M, Zuazo JL, eds. Microbiología y Parasitología Médica. Tomo I.Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001.p.387-417. Olmos Acebes L. Sífilis. Concepto. Etiología y Patogenia. En: Programa Nacional para la actualización de las Enfermedades de Transmisión Sexual.

Henrich TJ, Yawetz S. Impact of age, gender, and pregnancy on syphilis screening using the Captia Syphilis-G assay. Sex Transm Dis 2011; 38:1126–30.

Hernández-Trejo M, Hernández–Prado B, Uribe–Salas F, Juárez–Figuroa L, Conde–González CJ. Sífilis materna y congénita en dos hospitales mexicanos: evaluación de una prueba diagnóstica rápida. Rev Invest Clin. 2006; 58 (2). Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php>

Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en Salud Publica. Sífilis Gestacional y Sífilis Congenita.Colombia.2015.p.2-40

Janier M, Hegy V, Dupin N, Unemo M, Triplica GS, Potocnik M. European Guideline on the Management of Syphilis. JEADV. 2014; 28: 1581-93.

Jawetz, Melnick JL, Aldelverg EA. Espiroquetas y otros microorganismos espirales. En: Microbiología Médica.14 ed. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2008.p.299-308.

Kamb M, Schwartz-Benzaken A, Karem K, Matheu J, Perez F. 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, DC: OPS; 2015.

Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev. 1995;8(1):1–21.

López-Hontangas JL, Frasset Artes J. Sífilis. Una Revisión Actual Servicio de Microbiología.Hospital La Fe. Valencia, 2012

Lucas A. Lesión osteolítica de calota por sífilis secundaria. Rev Chilena Infectol. 2016;33(2):232-6.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Ed. Elsevier. 6ª edición. (2006)

Mattei P, Beachkofsky T, Gilson R, Wisco O. Syphilis: A Reemerging Infection. American Family Physician. 2012; 86( 5 ): 435-39.

Matthias JM, Rahman MM, Newman DR, Peterman TA. Effectiveness of Prenatal Screening and Treatment to Prevent Congenital Syphilis, Louisiana and Florida, 2013-2014. Sex Transm Dis. 2017;44(8):498-502.

Melku M, Kebede A, Addis Z. Magnitude of HIV and syphilis seroprevalence among pregnant women in Gondar, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. HIV/AIDS – Research and Palliative Care 2015;7 175–182.

Ministerio de Salud y Protección Social. Fondo de Población de las Naciones Unidas UNFPA. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita. Bogotá. Colombia Dic. 2014.

MINSAP. Anuario estadístico de salud 2016; 2017.

MINSAP. Prevención de la transmisión materno-infantil de la sífilis y el VIH. Informe de resultados. Cuba 2014; 2015.

Mmeje O, Chow JM, Davidson L, Shieh J, Schapiro JM, Park IU. Discordant Syphilis Immunoassays in Pregnancy: Perinatal Outcomes and Implications for Clinical Management. CID 2015(61): 1049-1053.

Morales M. Sífilis venérea en hombres cubanos que tienen sexo con hombres. IPK, Octubre 2015-Junio 2016. Tesis en Opción al grado de médico Especialista en primer grado en Microbiología. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana. 2017.

Murillo Calderon A. Medicina Legal de Costa Rica vol 28(1), marzo 2011. ISSN 1409-0015.

Noyola DE, Malacara-Alfaro O, Lima-Rogel V, Torres-Montes A. Seroprevalencia de sífilis en mujeres embarazadas en San Luis Potosí. *Salud Publica Mex* 2006; 48:151-54.

Organización Mundial de la Salud (OMS) El Uso de Pruebas Rápidas para Sífilis. 2017.p. 10-14.

Real Hemando S. Epidemiología y diagnóstico microbiológico de la sífilis. Complejo Asistencial de Segovia, 2013.p.1-9.

RGKnispel J, Schuman E, Gernainu, G, Saruk M. Inmunoperoxidase technique for detecting spirochetes in tissue sections: comparison with other methods. *Int J Dermatol* 2000; 39:609-13.

Rogoznińska E, Kara-Newton L, Zamora JR Khan KS. On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG*. 2017;124(5):734-741.

Sanguineti-Diaz C. Pruebas de Laboratorio en el Diagnóstico de Sífilis. *Dermatolo Online* 2000;10(1): 265-69.

Torres MF. Diagnóstico directo de la Sífilis. En: Manual práctico de bacteriología médica. Guatemala: Servipresa; 1996-p:153-156.

Valderrama J, Zacarias F. Eliminación de la Sífilis Congénita en Latino América y El Caribe. Sífilis maternal y Sífilis congénita en América Latina un problema grave de solución sencilla. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 16(3):211-17.

Vallej C, Cifuentes Y. Caracterización y seguimiento durante seis meses de una cohorte de recién nacidos con sífilis congénita. *Biomédica* 2016; 36:101-8.

Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Publica Protocolo de Vigilancia en Salud Publica Sífilis Gestacional y Congénita Versión 02 2015; p. 25 – 40.

WHO. WHO validates elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Cuba. 2015 Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/mtct-hiv-cuba/en/>.

WHO/TDR. Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative Evaluation of rapid diagnostic tests: syphilis: Geneva; 2006.

WHO/TDR. The Use of Rapid Syphilis Tests. Special Program for Research and Training in Tropical Diseases: Geneva; 2006.

Yahya-Malima K, Evjen-Olsen B, Matee M, Fylkesnes K, Haarr L. HIV-1, HSV-2 and syphilis among pregnant women in a rural area of Tanzania: Prevalence and risk factors. BMC Infect Dis. 2008; 8:75.

Yang LG, Tucker JD, Liu FY, Ren XQ, Hong X, Wang C, et al. Syphilis screening among 27,150 pregnant women in south Chinese rural areas using point-of-care tests. PLoS One. 2013;8(8): e72149.

## V ANEXOS

- A. Consentimiento informado para la aplicación de una prueba rápida para el diagnóstico de sífilis.

### Consentimiento informado para la realización de la prueba rápida de sífilis

Declaro que he sido informada de los objetivos del estudio, así como la importancia de los resultados de la investigación. Tengo conocimiento de que la muestra para el estudio será tomada por personal designado y capacitado para esta función. Sin presiones y pudiendo decidir en cualquier momento del desenvolvimiento del estudio y de forma totalmente libre, retirarme de esta investigación.

Yo, \_\_\_\_\_ en plenitud de mis facultades mentales, estoy de acuerdo en que se me tome una muestra de sangre por punción del pulpejo (yema) del dedo para la realización de una prueba rápida de sífilis.

Por tanto:

- a- El posible beneficio que tendré de este estudio es establecer un diagnóstico rápido de la enfermedad que permita el tratamiento adecuado y oportuno y controlar una posible sífilis congénita en mi bebé.
- b- Mi identidad no puede ser revelada y los datos clínicos y microbiológicos permanecerán en forma confidencial, a menos que sean solicitados por ley. Los resultados de este estudio pueden ser publicados.
- c- Este consentimiento ha sido firmado por mí voluntariamente sin que haya sido forzada u obligada, luego de haber recibido la adecuada información.
- d- Cualquier consulta que requiera hacer en relación a mi participación en el estudio, deberá ser formulada al médico tratante \_\_\_\_\_

Fecha y lugar de aceptación: \_\_\_\_\_

Firma del Paciente: \_\_\_\_\_

B. Planilla recopiladora de datos

**ENCUESTA SEROEPIDEMIOLOGICA A EMBARAZADAS CON PRÓDROMOS DE PARTO**

Fecha: \_\_\_\_\_

Código: \_\_\_\_\_

Nombre de la paciente: \_\_\_\_\_ No. Historia Clínica: \_\_\_\_\_

Tiempo de gestación: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Seropositiva al VIH: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

Resultado prueba rápida SD-Syphilis: \_\_\_\_\_

Toma de muestra de suero: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_

1. ¿Ha tenido diagnóstico de sífilis u otra ITS antes del embarazo: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

Cuál? \_\_\_\_\_

Cuándo? \_\_\_\_\_

2. ¿Ha tenido diagnóstico de sífilis u otra ITS durante el embarazo: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

Cuál? \_\_\_\_\_ Cuándo? \_\_\_\_\_

3. Mantuvo relaciones sexuales durante el embarazo: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

4. Usó condón?: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_ Siempre \_\_\_\_\_ A veces \_\_\_\_\_

5. Sus relaciones sexuales son:

\_\_\_ siempre con la misma persona \_\_\_ con varias personas conocidas, siempre las mismas

\_\_\_ esporádicamente con personas desconocidas o poco conocidas

\_\_\_ frecuentemente con personas desconocidas o poco conocidas

6. Tuvo amenazas de aborto espontáneo o parto prematuro durante el embarazo: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

7. Número de abortos espontáneos: \_\_\_\_\_

8. Número de partos prematuros anteriores: \_\_\_\_\_

9. Padece de alguna enfermedad crónica: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_, cuál? \_\_\_\_\_

10. Actualmente tiene alguna enfermedad aguda: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_, cuál? \_\_\_\_\_

11. Tiene tatuajes: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_ Desde cuándo: \_\_\_\_\_

12. Ha recibido transfusiones de sangre durante el embarazo: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

Cuándo \_\_\_\_\_

13. Cuenta con historia clínica de embarazada o tarjetón: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

14. Tiene evidencia de pesquisa de sífilis:

Momento	Sí/No	Resultado
Captación		
II Trimestre		
III Trimestre		
Pareja sexual		

A llenar por el laboratorio:

• Resultados: VDRL/RPR: \_\_\_\_\_ TPHA: \_\_\_\_\_