

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL  
"PEDRO KOURI"**

**Cinética de los anticuerpos no treponémicos en respuesta al tratamiento  
de la sífilis en pacientes seropositivos al VIH  
(IPK, 2023-2024)**



**Autora: Dra. Yolenni Castillo Piña  
Especialista 1er Grado en MGI y Microbiología**

**TRABAJO PARA OPTAR POR EL TITULO DE MASTER EN  
BACTERIOLOGÍA - MICOLOGÍA**

**LA HABANA  
2024**

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL  
"PEDRO KOURI"**

**Cinética de los anticuerpos no treponémicos en respuesta al tratamiento  
de la sífilis en pacientes seropositivos al VIH  
(IPK, 2023-2024)**



**Autora: Dra. Yolenni Castillo Piña  
Especialista 1er Grado en MGI y Microbiología**

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

**TRABAJO PARA OPTAR POR EL TITULO DE MASTER EN  
BACTERIOLOGÍA - MICOLOGÍA**

**LA HABANA  
2024**

## *Frase inspiradora*

*Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.*

*Mahatma Gandhi*

## *Dedicatoria*

*A mi Padres*

*Por mostrarme el camino correcto*

*Por sus enseñanzas a pesar de los años*

*A mis hijos y esposo*

*Porque siempre han creído en mí.*

*Por ser el más importante de los capítulos de esta tesis*

*Por estar presentes en cada una de mis historias*



## Agradecimientos

Es imposible terminar este capítulo sin antes agradecer a todos los que formaron parte de este final, a los que creyeron y caminaron junto a mí, a los que nunca abandonaron la lucha cuando las fuerzas perdía, a esas personas que te devuelven el sol y amanecer, a todos Gracias!

A Dios por la sabiduría, salud, coraje y no dejarme sola en los momentos difíciles y concluir esta etapa en mi vida.

A mis hijos por ser el motor impulsor para continuar, mis dos tesoros que la vida me regaló.

A mi esposo incondicional, imposible terminar este trabajo sin su apoyo, paciencia, comprensión, gracia por guiarme siempre, por tu fortaleza y confianza para seguir adelante. Siempre total entrega a cada una de mis metas de superación profesional.

Agradecimiento eterno a mi familia presente y a mis abuelos quienes ya no encuentran a mi lado pero siempre conmigo estarán en pensamientos, confieso que me hacen tanta falta.

A mis sobrinos suly y Alejandrino, con sus bromas y travesuras me hacían sonreír llenando de alegrías momentos inolvidables, gracias por su compañía y por esos abrazos llenos de amor.

Mi más sincero agradecimiento y de todo corazón, al profesor Islay Rodríguez, grandioso ser humano, sin él fuese imposible alcanzar este sueño, gracias por darme la oportunidad de ser partícipe en uno de sus proyectos, por el gran apoyo durante la realización de este trabajo, por su amistad, sus orientaciones, por mostrarme el difícil camino de la investigación, Gracias infinitas.

Gracias al profesor Orestes, eslabón importante para la realización de este trabajo, gracias profesor por su tiempo, sus horas dedicadas a la docencia, por la bondad de transmitir sus conocimientos, por ser una maravillosa persona, siempre presente, mi respeto. A usted gracias profesor.

Gracias Lily por apoyarme, transmitirme confianza, elevar mi optimismo, dispuesta en todo momento, te aprecio mucho lily, agradecida por siempre. A mis compañeras del departamento Made y Anita, a pesar de compartir poco tiempo, no dudaron en mostrar su apoyo incondicional; gracias.

A todos los profesores del departamento de bacteriología-micología, gracias por sus aportes en mi formación y desempeño como profesional.

Mi reconocimiento y agradecimiento especial a la profesora María Teresa Ilhait por brindarme su apoyo en todo momento y confianza para continuar a pesar de los obstáculos, agradezco a las profesoras Gilda y Maribel Chao, cada palabra me permitía crecer como profesional, Infinitas gracias.

A todos los profesores que aportaron sus experiencias, ideas y mostraron interés en la realización de este trabajo para mejor terminación, las cuales fueron muy útiles y provechosas, gracias: a la profesora Ana Obregón, Mayda Peruana, al profesor Rafael Ilanes, al profesor Adalberto, a todos gracias.

Agradezco por siempre a todas magníficas enfermeras de consultas externa y del CRI: Yudy, Niobis, Damaris, Xiomara, al resto del colectivo, y especialmente a Yneibis, eternamente agradecida.

Gracias a todas las trabajadoras de registros médicos del hospital, a la Dra Olga Castaño, Dra Lilia M. Ortega por su amabilidad a pesar de su intenso trabajo, siempre dispuestas a colaborar, gracias.

Agradezco a todas las personas que de una u otra forma siempre tuvieron una palabra de aliento en los momentos difíciles; A la Dra Jenny Peraza, Dra María Rosary, Dra Odisney, Profesor Luis Jerez, Profesor Eduardo, Delmis, compañeros del IPK que siempre estuvieron al tanto de lo relacionado con el trabajo: a mis compañeras del laboratorio de Microbiología HME, a todos los pacientes que participaron en esta investigación; al Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", pilar de conocimientos, principios y aprendizaje, en especial al Departamento de Docencia y a todos los profesores al contribuir en mi formación Gracias.

## Abreviaturas

<b>ADN</b>	(ácido desoxirribonucleico)
<b>CDC</b>	(Centro para el control y prevención de enfermedades)
<b>HSH</b>	(Hombres que tienen sexo con otros hombres)
<b>IPK</b>	(Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”)
<b>ITS</b>	(Infección de transmisión sexual)
<b>LCR</b>	(Líquido Cefalorraquídeo)
<b>LNR-TPE</b>	(Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos)
<b>LPS</b>	(Lipopolisacáridos)
<b>MINSAP</b>	(Ministerio de salud pública)
<b>μL</b>	(Microlitros)
<b>OMS</b>	(Organización Mundial de la Salud)
<b>RPR</b>	(Reagina plasmática rápida)
<b>T.p</b>	( <i>Treponema pallidum</i> )
<b>TPHA</b>	(de las siglas en inglés Treponema pallidum Hemagglutination)
<b>Tpp47</b>	(Gen que codifica la proteína de membrana externa TP47)
<b>VDRL</b>	(de las siglas en inglés Venereal Disease Research Laboratory)
<b>VIH</b>	(virus de inmunodeficiencia humana)

## Síntesis

El VIH/sida sigue siendo uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, comparte mecanismo de transmisión con la sífilis, por lo que la coinfección puede ocurrir. Dada la falta de evidencias sobre la frecuencia de cura serológica, de serorresistencia y de falla al tratamiento de la sífilis, teniendo en cuenta la etapa clínica de la enfermedad al momento del diagnóstico y tratamiento se propuso realizar la presente investigación. Se realizó un estudio descriptivo de una serie de 35 pacientes con diagnóstico de sífilis que se siguieron serológicamente postratamiento por la prueba RPR durante 12 meses. Se identificaron 34,3% (12/35) de los pacientes con sífilis primaria, 37,1% (13/35) con sífilis secundaria y 28,6% (10/35) con sífilis latente. El 85% de los pacientes recibió tratamiento con penicilina G Benzatínica. Los títulos de anticuerpos no treponémicos detectados por RPR en los pacientes con sífilis primaria fueron inferiores a los de sífilis latente y secundaria; el 100 % de ellos tenían títulos significativos por encima de 8, el 74,3%(26/35) de los pacientes mostraron una curva de anticuerpos no treponémicos que demostró la cura serológica, mientras 25,7% (9/35) falla serológica. El porcentaje de cura es mayor en pacientes con sífilis secundaria, mientras que la falla serológica se presenta con valores más altos en pacientes con sífilis latente. Se aprecia que los pacientes con mayor probabilidad de cura serológica tienen títulos más altos al momento del diagnóstico. De los pacientes que curaron el 38,5% seronegativizó en el transcurso de un año. Siete de los pacientes estudiados se reinfectaron.

**Palabras claves:** Sífilis, cura serológica, falla serológica, coinfección VIH/Sifilis.



## Indice

I	Introducción	1
II	Revisión bibliográfica	7
II.1	<i>Treponema pallidum subsp. pallidum</i>	7
II.2	Taxonomía	9
II.3	Características genómicas y capacidad de sobrevivencia	9
II.4	Patogénesis de la enfermedad	10
II.5	Características generales de la sífilis	11
II.5.1	Sífilis primaria	12
II.5.2	Sífilis secundaria	12
II.5.3	Sífilis latente	13
II.5.4	Sífilis tardía (terciaria)	13
II.6	Diagnóstico de laboratorio	13
II.6.1	Diagnóstico indirecto	14
II.6.1.1	Pruebas no treponémicas	15
II.6.1.1.1	RPR y VDRL	15
II.6.1.1.2	Pruebas treponémicas	16
II.6.1.1.2.1	TPHA y TPPA	16
II.6.1.1.2.2	FTA-ABS	16
II.6.1.1.2.3	Western blot	17
II.6.1.1.2.4	Pruebas rápidas	17
II.6.2	Diagnóstico directo	17
II.6.2.1	Examen microscópico en campo oscuro	18
II.6.2.2	Inmunofluorescencia directa	18
II.6.2.3	Inoculación en animales de laboratorio	18
II.6.2.4	Reacción en cadena de la polimerasa	18
II.7	Tipificación molecular de <i>Treponema pallidum subsp. pallidum</i>	19

II.8 Tratamiento antimicrobiano	19
II.9 Epidemiología	21
II.10 Situación actual de la sífilis venérea en Cuba	23
III Materiales y Métodos	24
III.1 Diseño de estudio	24
III.2 Universo y muestra	24
III.3 Procesamiento de las muestras	24
III.4 Análisis estadístico	28
III.5 Consideraciones éticas	31
III.6 Limitaciones del estudio	32
IV Resultados y Discusión	33
IV.1 Descripción de la respuesta de anticuerpos no treponémicos al momento del diagnóstico y post-tratamiento de la sífilis	34
V Conclusiones	54
VI Recomendaciones	55
VII Referencias Bibliográficas	56
Anexo	75

## I. INTRODUCCION

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) afectan enormemente a la salud sexual, reproductiva y pueden dar lugar a estigmatización, esterilidad, cáncer y aumentar el riesgo de infectarse por VIH (OMS, 2024). La sífilis venérea (sífilis) es una enfermedad infectocontagiosa, causada por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, presenta afectación sistémica y evolución crónica, con períodos de exacerbación e intervalos de latencia (Bermejo et al. 2020). Es ampliamente distribuida en el mundo, su incidencia varía en función de la ubicación geográfica, el género y el nivel socio económico (OPS-OMS, 2013), siendo más importante en países de menores recursos (WHO, 2016). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2020 hubo unos 374 millones de nuevas infecciones de transmisión sexual, de las cuales 7,1 millones correspondieron a sífilis (WHO, 2020). Actualmente alcanza 8 millones de casos en el mundo, representando la mayor incidencia mundial a las Américas con 42% de todos los nuevos casos, (OPS-OMS, 2024).

En Estados Unidos los casos de sífilis se han incrementado en 74 % desde de 2003 hasta 2017 (Spiteri et al., 2019). En México, la tasa de incidencia es de 4,3 casos por cada 100 000 adultos (P.J et al., 2022); según informe de la organización mundial de la salud los nuevos casos de sífilis en las Américas entre adultos de 15 a 49 años aumentaron 30% entre 2020 y 2022 (OMS, 2024). Otros países también han documentado tendencia al incremento notificados en el año 2021; Ejemplo de estos resultan: Malta (32,2 casos por 100.000 habitantes), Luxemburgo (29,1), Irlanda (14,3), Islandia (13,6) y España (11,1) (ECDC; 2021). Cuba no escapa a esta tendencia, desde el año 2010 se evidencia un incremento en la incidencia de la enfermedad, se reporta en el año 2023 una tasa de incidencia de 70 casos por 100 000 habitantes, incremento que es notable desde el 2021 hasta la fecha, según el anuario estadístico del ministerio de salud pública (MINSAP, 2023).

Los brotes mundiales recientes de sífilis son impulsados por factores múltiples, incluidos diagnósticos subóptimos en la fase temprana de la infección, pacientes que no adoptan prácticas de sexo seguro, mutaciones en la bacteria que confieren resistencia a los macrólidos y la falta de una vacuna contra la sífilis (Haynes et al., 2021). Todo ello apunta a la necesidad del fortalecimiento de los programas mundiales de vigilancia y control de esta infección, ya que es reconocida como un problema grave de salud.

La transmisión es fundamentalmente por vía sexual, contacto directo con piel y mucosas o transmisión vertical como resultado de la invasión transplacentaria del agente causal durante el embarazo (Lafond y Lukehart, 2006). *T. pallidum* es una bacteria patógena estricta al humano, con una apariencia espirilar delgada (dimensiones de 0,1 - 0,2  $\mu\text{m}$  de ancho y de 6 a 20  $\mu\text{m}$  de longitud) y una elevada movilidad, lo que le confiere una capacidad extraordinaria de penetración a través de tejido tegumentario y diseminación en ambientes de alta viscosidad en el hospedero (Izard et al., 2009). Desde el punto de vista genético, son bacterias que carecen de numerosos genes que confieren funciones biológicas indispensables para la sobrevivencia y adaptación a medios extra-hospederos; consecuentemente esta "simplicidad" genética es la responsable de la gran dependencia de este patógeno al humano, así como de los constantes fallos durante los intentos de su cultivo in vitro (Arora et al., 2016).

Después de un período de incubación que oscila entre 10 y 90 días, durante el cual las espiroquetas ya se transmiten por la sangre, la enfermedad comienza con la aparición de la lesión ulcerosa característica de la sífilis primaria, denominada chancro sifilítico. Este es de base limpia e indurada, no presenta exudado y es poco o nada dolorosa. Pasadas varias semanas desde la aparición del chancro, los microorganismos son fagocitados y destruidos por los macrófagos activados, lo que produce la desaparición espontánea de la lesión ulcerada (Lin et al., 2018). Las lesiones mucocutáneas de sífilis secundaria aparecen de 4 a 10 semanas después; en esta etapa se desarrolla una erupción de color marrón rojizo en todo el cuerpo, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies. Esa erupción caracteriza a la sífilis secundaria y puede durar hasta dos meses (Norris et al., 2006). Este período se asocia con la mayor incidencia de espiroquetemia, las mayores cargas treponémicas en sangre y tejidos y los títulos más altos en las pruebas serodiagnósticas. A medida que el curso clínico de la enfermedad pasa a la etapa secundaria, la carga bacteriana de *T. pallidum* alcanza su punto máximo (Tipple et al., 2011).

La sífilis secundaria es la etapa de la enfermedad conocida como «la gran simuladora», debido al polimorfismo que muestra en sus diversas formas de presentación, lo que suele dificultar el diagnóstico con el agravante de la infectividad que representa este estadio de la enfermedad (Bermejo, 2011). Esta etapa sin tratamiento resuelve de manera espontánea de tres a 12 semanas, dejando al paciente libre de lesiones y síntomas, esto es correspondiente al periodo de latencia, momento en el cual la

enfermedad sólo se evidencia a través de las pruebas serológicas (Fonseca, 2007). Años más tarde sobreviene el periodo terciario, hoy en día infrecuente (Stamm, 2014). Cabe destacar que *T. pallidum* puede invadir el sistema nervioso central (SNC) en cualquier fase de la enfermedad (Carrada-Bravo, 2015).

El diagnóstico de la sífilis varía de acuerdo a la etapa clínica de la enfermedad y recae fundamentalmente en hallazgos clínico-epidemiológicos unido a los resultados de laboratorio para su confirmación. Aunque las pruebas serológicas (no treponémicas y treponémicas) son las más utilizadas para la confirmación de caso, las mismas carecen de sensibilidad sobre todo en estadios tempranos de la infección (Larsen et al., 1995).

Se pueden seguir dos tipos de diagnósticos, el indirecto y el directo (Kingston et al., 2016). Para el método de diagnóstico indirecto se realizan pruebas serológicas, que se dividen en no treponémicas y treponémicas. Las pruebas no treponémicas utilizan cardiolipina, lecitina y colesterol como antígeno y detectan anticuerpos IgM e IgG producidos frente a lípidos de las células dañadas por la infección, y frente a lipoproteínas y fosfolípidos del propio treponema. Estas no son específicas y se pueden usar para la detección inicial debido a su costo relativamente bajo, facilidad de uso y capacidad de cuantificarse para monitorear la terapia. Las pruebas no treponémicas incluyen RPR (Rapid Plasma Reagin) y VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) (Huh et al., 2016).

Las pruebas treponémicas emplean antígenos procedentes de técnicas de clonación o del propio treponema y detectan anticuerpos específicos a estos, por lo que la respuesta de anticuerpos medida por cada prueba es diferente, en unas se detectan anticuerpos contra las células completas mientras en otras contra proteínas específicas (Huh et al., 2016). Entre estas pruebas se incluyen FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed), TPHA (*Treponema pallidum* Haemagglutination Assay), TP-PA (*Treponema pallidum* Particle Agglutination), TP-EIA (inmunoensayo enzimático), CLIA (inmunoensayo de quimioluminiscencia), Western blot y pruebas rápidas (Merson y Shehu, 2019).

La respuesta de anticuerpos al patógeno *T. pallidum* en suero ha sido estudiada tanto en animales como en humanos infectados. Los primeros anticuerpos en ser detectados son de tipo IgM y se producen alrededor de dos semanas después de la exposición a la espiroqueta, a éstos le siguen los de tipo IgG unas dos semanas más tarde. Luego del

tratamiento en estadios primarios o secundarios el título de anticuerpos de clase IgM es casi indetectable pero la presencia de anticuerpos de clase IgG puede persistir por años independientemente de si se trató o no la enfermedad (Akins et al., 1993).

La reemergencia de la sífilis en el mundo ha estado exponencialmente ligada a la epidemia causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Es válido destacar que el VIH es uno de los agentes infecciosos con mayor morbimortalidad. En un reporte reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se informa 36,9 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo (dos Santos et al., 2016). Existen evidencias que sugieren un sinergismo entre las infecciones por VIH y *T. pallidum*, la presencia de lesiones mucosas sifilíticas puede permitir el acceso fácil del VIH a la circulación sanguínea del hospedero, a su vez la sífilis aumenta la actividad inmunológica y secreción de citoquinas lo que favorece la replicación viral (Larsen et al., 1995; Bruisten et al., 2001).

Por su parte el VIH puede modificar el desarrollo clínico y la respuesta a la terapéutica de la infección sifilítica (Walker et al., 2002). La tasa de coinfección de sífilis y VIH varía en función de la prevalencia de cada una de estas enfermedades en la población analizada junto con los factores de riesgo individuales. A diferencia de las personas inmunocompetentes, los pacientes con sífilis suelen mostrar un curso atípico, como la aparición precoz de manifestaciones terciarias en los pacientes con VIH. Informes recientes mencionan que las tasas de neurosífilis en individuos infectados con el VIH son altas, pero aún no está claro si esto se debe a la rápida progresión de la sífilis en personas viviendo con VIH o a una falla terapéutica (Huamaní, 2015).

En una revisión de 30 estudios en los que se analizó la tasa de infección por el VIH en pacientes diagnosticados de sífilis en Estados Unidos, se encontró la mediana de seroprevalencia del VIH en 15,7% (25,7% en varones y 12,4% en mujeres), con tasas de 22,5-70,6% en usuarios de drogas por vía parenteral y de hasta 68-90% en homosexuales (Blocker et al., 2000). Un dato preocupante observado en diversos centros españoles (Vall-Mayans, 2006, Palacios et al, 2006) es que hasta 70% de los casos de sífilis se diagnostica en pacientes con infección por el VIH conocida, muchos de ellos en terapia antiretroviral, lo que refleja un fallo en las medidas de prevención de estos pacientes.

En Cuba se exploró el comportamiento de la coinfección del VIH con otras ITS en el 2013, de este estudio resultó como ITS más frecuente la sífilis, que representó más de la tercera parte (36,2%) del total de ITS diagnosticadas (MINSAP, 2015).

Estudios realizados en el Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"(LNR-TPE/IPK) al evaluar de forma preliminar la respuesta de anticuerpos en pacientes después del tratamiento, se encontró que los niveles de anticuerpos se mantienen prácticamente estables con una disminución a los 12 meses, pero este estudio tuvo como limitantes que no existió homogeneidad en el tamaño de muestra para cada tiempo estudiado y faltó la información clínico-epidemiológica al momento del diagnóstico (Ej. etapa clínica por la que cursaba el paciente, si se trataba de una reinfección, el estatus VIH del individuo, el tratamiento antimicrobiano recibido, factores que influyen en la respuesta inmune), por tanto para la verificación de estos resultados se hace necesario explorar la respuesta de anticuerpos en un número mayor de pacientes de forma controlada.

De igual manera no se cuenta con información sobre el momento postratamiento en que ocurre la cura serológica, la seronegativización, la frecuencia y duración de la seroresistencia, de la falla serológica, aspectos que deben ser tomados en cuenta al realizar el diagnóstico de posibles reinfecciones y evaluar la eficacia de los diferentes esquemas de tratamiento. Por todo ello se propone la realización de este estudio.

## **Problema de investigación**

Falta de evidencias sobre la frecuencia de cura serológica, de serorresistencia y de fallo al tratamiento de la sífilis; no se cuenta con una caracterización robusta de la cinética de anticuerpos no treponémicos en respuesta al tratamiento de la infección teniendo en cuenta la etapa clínica de la enfermedad al momento del diagnóstico/tratamiento, caso de reinfección y seropositividad a la infección por VIH en los pacientes cubanos.

## **Preguntas de investigación**

1. ¿Con qué frecuencia se presentan la cura y falla serológicas postratamiento de la sífilis?
2. ¿Ocurre la seronegativización durante el primer año postratamiento?
3. ¿Qué variables clínicas y epidemiológicas pueden influir en la respuesta de anticuerpos no treponémicos después del tratamiento?

## **OBJETIVOS**

- ✚ Describir la evolución serológica de anticuerpos no treponémicos en respuesta al tratamiento de la sífilis.
- ✚ Relacionar variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes al momento del diagnóstico con el progreso serológico postratamiento



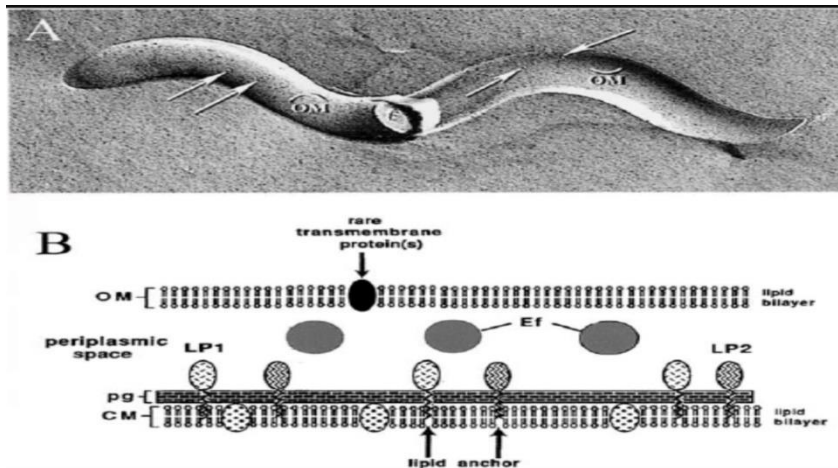
## II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### II.1 *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*

La sífilis es una infección de transmisión sexual (ITS) causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (Peeling et al., 2018). Esta bacteria Gramnegativa tiene forma espirilar, con una fisionomía larga y delgada de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  de ancho y de 10  $\mu\text{m}$  a 15  $\mu\text{m}$  de longitud. Este diminuto tamaño provoca que solo pueda ser observada por microscopía de campo oscuro (Radolf et al., 2016).

Posee entre 4 a 14 vueltas de espira de igual tamaño, separadas por una distancia de 1  $\mu\text{m}$ , que aumentan en periodicidad y disminuyen en amplitud hacia los extremos, dándole una forma afilada a la célula (como un sacacorchos invertido). Generalmente, 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 (Larsen et al., 1999). Su membrana externa a diferencia de otras bacterias Gramnegativas carece de lipopolisacáridos (LPS) propiedad que le confiere fragilidad celular y dificulta su manejo en el ambiente extrahospedero. Las lipoproteínas debajo de la superficie de la membrana externa (figura 1) son abundantes y activan macrófagos y células dendríticas a través de vías de señalización dependientes de receptores Toll-like, esto contribuye a que *T. pallidum* pueda escapar de la respuesta inmune del hospedero y a persistir en el mismo por varios años (Radolf, 2018).

En comparación con otras bacterias Gram-negativas la membrana externa de *T. pallidum* está formada principalmente por fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina y un glicolípido poco inmunogénico no caracterizado, diferenciándose notoriamente por la ausencia de LPS. La falta de LPS probablemente explica la permeabilidad relativa de *T. pallidum* a ácidos grasos de cadena larga en comparación con la de *E. coli*. También ayuda a explicar por qué los mecanismos de vigilancia inmunitaria innata basados en receptores tipo Toll no detectan las bacterias que se diseminan por vía hematogena en una etapa temprana de la enfermedad, así como la ausencia de sepsis (Radolf, 2018). Es capaz de eludir el sistema inmune especialmente durante la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por lo que es considerado un "patógeno sigiloso", altamente invasivo, persistente y con una limitada actividad toxigénica (Radolf et al., 2016).



**Figura 1: Ultraestructura de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*. A (Arquitectura de membrana de *T. pallidum*. B (Arquitectura molecular propuesta de *T. pallidum*)**

*T. pallidum* posee un lento crecimiento por lo que su periodo de incubación es de alrededor de tres semanas desde el momento de la inoculación hasta que aparecen las primeras lesiones (Hook, 2017). Es considerado un microorganismo microaerófilo con un tiempo de generación demorado (30-33 horas), capaz de sobrevivir en una atmósfera de oxígeno de 3 a 5 %, por largos periodos (Horvath et al., 1981). El cultivo in vitro a largo plazo de *T. pallidum* se logró por primera vez en 2017 utilizando una modificación del sistema descrito originalmente por Fieldsteel et al. (1981). En el sistema actual, el crecimiento continuo in vitro depende del cultivo conjunto con células epiteliales de conejo de cola blanca Sf1Ep en un medio de cultivo de tejido especializado (*T. pallidum* medio de cultivo 2, o TpCM-2) y en condiciones microaeróbicas (1,5% O<sub>2</sub> con 5% CO<sub>2</sub>).

Aparentemente, la cepa Nichols se puede cultivar indefinidamente (actualmente > 3 años) con retención total de la tasa de multiplicación, movilidad, integridad estructural e infectividad en un modelo de conejo. Hasta ahora, este sistema de cultivo se ha aplicado con éxito a cinco cepas de *T. pallidum* subesp. *pallidum* (Nichols, SS14, Mexico A, UW231B y UW249B) y un aislado de *T. pallidum* subesp. *endemicum* (Bosnia A). Además, el método es fácilmente escalable, lo que permite el crecimiento en una variedad de formatos (Edmondson y Norris, 2021). Esta bacteria se multiplica por fisión binaria cada 32-36 h y el hombre es el único huésped obligado (Kojima y Klausner, 2018).

Su viabilidad varía con las condiciones ambientales a las que se expone; en sangre total o plasma almacenado a 4°C mantiene su viabilidad al menos por 24 horas, en presencia de sustancias reductoras y en una suspensión líquida apropiada manifiesta movilidad en un periodo de tres a seis días a 25°C. Si se mantiene fuera del hospedero en un lugar oscuro y húmedo, no sobrevive más de dos horas.

## II.2 Taxonomía

El género *Treponema* (Phylum Spirochaetes, Clase Spirochaetes, Orden Spirochaetales y Familia Spirochaetaceae) está compuesto por bacterias patógenas y no patógenas distribuidas en un amplio rango de hospederos humanos y animales o de vida libre en ambientes extrahospederos (Norris et al., 2006).

Los treponemas patógenos incluyen miembros cultivables y no cultivables. Los cultivables están involucrados en varias enfermedades como las infecciones periodontales humanas (ej. *T. denticola*, *T. vincentii*, *T. amylovorum*, *T. medium*, *T. socranskii*) o las dermatitis digitales en bovinos (ej. *T. brennaborense*, *T. pedis*) (Smajs, 2015). Por su parte, los treponemas no cultivables representan especies y subespecies bacterianas con carácter de patógenos obligados que causan enfermedades definidas en humanos, ellos son *T. pallidum* subsp. *pallidum* que provoca la sífilis venérea, *T. pallidum* subsp. *pertenue* que causa el pian o frambesia, *T. pallidum* subsp. *endemicum* agente etiológico de bejel o sífilis endémica y *T. carateum* que provoca la pinta o mal del pinto (Arando y Otero, 2019; Kojima et al., 2019).

La especie patógena tipo de este género es *T. pallidum*, cepa Nichols (La Fond y Lukehart, 2006).

## II.3 Características genómicas y capacidad de sobrevivencia

En el año 1991 mediante técnicas de electroforesis de campo pulsado se llevó a cabo la caracterización del genoma de *T. pallidum*, observándose la presencia de un genoma pequeño similar al de especies del género *Mycoplasma* y *Borrelia*. La secuenciación del genoma de *T. pallidum* (Nichols) se determinó en el año 1998, utilizando técnicas de secuenciación shot-gun permitiendo la fragmentación al azar del ADN de todo el genoma, una vez obtenidas las secuencias se alinean y se ensamblan basándose en secuencias que se solapan (Norris et al., 2001).

El genoma consiste de un cromosoma de simple cadena circular de 1 138 006 pares de bases, el contenido de Guanina + Citocina es de 52,8%, muy superior al de *Borrelia burgdorferi* que es de 39 %. El genoma está formado por un total de 1 041 marcos abiertos de lectura; representando el 92,9 % del total del ADN genómico (McKevitt et al., 2003).

El pequeño tamaño del genoma de las cepas de *T. pallidum* parece ser la razón de la drástica reducción de las actividades metabólicas treponémicas que dan como resultado largos tiempos de generación (más de 30 horas) (Fieldsteel et al., 1981), sensibilidad al oxígeno y temperatura de crecimiento y crecimiento obligatorio dependiente del huésped (Smajs et al., 2012).

## **II.4 Patogénesis de la enfermedad**

A pesar del pequeño tamaño de su genoma es un microorganismo muy exitoso como patógeno humano. Posee una dosis infectiva muy baja (10 células o incluso menos). Es capaz de evadir el sistema inmune por lo que su presencia puede perdurar años (Smajs et al., 2012).

Las espiroquetas penetran directamente en las membranas mucosas o entran a través de abrasiones en la piel, principalmente en las áreas perigenitales y perianales que están menos queratinizadas en comparación a la piel en otras partes. Para establecer la infección, *T. pallidum* debe adherirse a las células epiteliales y a los componentes de la matriz extracelular (Peeling et al., 2018).

Las cepas de *T. pallidum* presentan una baja toxicidad y una alta invasividad producto de la forma de sacacorchos y su movilidad que le permite penetrar en los diferentes tipos de tejidos (Smajs et al., 2012).

*T. pallidum* se disemina días después de la infección, lo que resulta en una invasión temprana de tejidos distantes, incluido el sistema nervioso central, y una infección transplacentaria del feto en una mujer embarazada (Ghanem et al., 2020).

El examen histológico de la lesión primaria o chancro sifilítico muestra una infiltración perivascular formada fundamentalmente por linfocitos (incluidas las células CD4+ y CD8+), células plasmáticas y macrófagos, junto a una proliferación del endotelio capilar que va seguida de oclusión de los vasos sanguíneos pequeños. La infiltración celular

ofrece un perfil de citocinas del tipo Th1 (del inglés, “T helper 1”), congruente con la activación de los macrófagos (Zhu et al., 2017).

En este momento, se puede demostrar en el chancro la presencia de *T. pallidum* en los espacios intercelulares de los elementos epiteliales, en las invaginaciones o fagosomas de las células epiteliales, los fibroblastos, las células plasmáticas y las células endoteliales de los capilares pequeños, en el interior de los conductos linfáticos y en los ganglios linfáticos regionales. Pasadas varias semanas desde la aparición del chancro, los microorganismos son fagocitados y destruidos por los macrófagos activados, lo que produce la desaparición espontánea de la lesión ulcerada (Lin et al., 2018).

La escasez de patrones moleculares asociados a patógenos expuestos en la superficie permite que la bacteria experimente episodios repetidos de diseminación, que la inmunidad innata no detecta bien, y también explica la falta de síntomas inflamatorios sistémicos característicos de la enfermedad (Luthra et al., 2020).

*T. pallidum* se considera como un patógeno bien adaptado al organismo humano y la incapacidad para la supervivencia libre del hospedero, lo compensa en virulencia. A diferencia de muchas infecciones bacterianas, su éxito se define mejor por la invasión y la evasión inmune que por un fuerte efecto citotóxico (Drago et al., 2017).

Transporta la proteína de membrana externa Tprk la cual sufre una conversión génica segmentaria y crea constantemente nuevas secuencias. La evasión inmunitaria y la progresión de la enfermedad de *T. pallidum* están asociados con la diversidad de secuencias en la proteína hipervariable de la membrana externa, Tprk. A través de estudios de secuenciación muestran la ausencia casi completa de superposición en secuencias Tprk entre 41 especímenes perfilados hasta la fecha. La variabilidad antigénica transportada por Tprk rivaliza con las estimaciones actuales del sistema inmunológico adaptativo humano.

Estos datos subrayan la capacidad inmunoinvasiva de Tprk que permite a *T. pallidum* subsp. *pallidum* establecer una infección de por vida (Addetia et al; 2020).

## **II.5 Características generales de la sífilis**

El curso natural de la sífilis está compuesto por 4 etapas: primaria, secundaria, latente y terciaria (Zhou et al., 2019). La transmisión de la sífilis venérea ocurre durante el contacto sexual con una pareja infectada activamente (Peeling et al., 2018) o durante el

periodo de gestación de madre a hijo (Romeis et al., 2021). La afectación neurológica puede ocurrir durante cualquier etapa de la sífilis (Ghanem et al., 2020).

### **II.5.1 Sífilis primaria**

El tiempo que transcurre entre la infección por sífilis y la aparición del primer síntoma varía entre 10 a 90 días (promedio 21 días) (Brown et al., 2003). La sífilis primaria se caracteriza por una llaga indolora llamada chancro. El chancro aparece en el sitio por donde la bacteria ingresó al cuerpo y generalmente surge dentro de las 3 semanas posteriores al contacto, pero puede demorar hasta 90 días. Este chancro es de base limpia e indurada, no presenta exudado y es poco o nada doloroso. Por lo general la lesión es única, aunque pueden aparecer múltiples chancros, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos. Se localizan con mayor frecuencia en el surco coronal, el glande o el cuerpo del pene en los hombres, y en la vulva, las paredes vaginales o el cuello uterino en las mujeres (Larsen, 1999).

Las lesiones extragenitales son raras, pero pueden producirse chancros bucales como resultado de la felación, y frecuentemente se observan lesiones perianales y rectales en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres o en mujeres que han practicado el coito anal (Pillay, 2011). La persona es altamente contagiosa durante la sífilis primaria y continúa siendo contagiosa después de que la llaga sana (Puccio et al., 2019). Las espiroquetas son fácilmente demostrables en dichas lesiones y el chancro cura espontáneamente entre dos y ocho semanas (López et al., 2021).

### **II.5.2 Sífilis secundaria**

Los síntomas aparecen de 2 semanas a 6 meses (media de 2 a 12 semanas) después de la exposición de la bacteria. Puede ser concurrente con el chancro o hasta 8 semanas después (O'Byrne y McPherson, 2019).

En esta etapa se desarrolla una erupción de color marrón rojizo en todo el cuerpo, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies. Esta erupción caracteriza a la sífilis secundaria y puede durar hasta 2 meses. A medida que la bacteria se propaga por el cuerpo, la persona sigue siendo contagiosa y puede experimentar fiebre, dolor de garganta, fatiga, pérdida de peso, linfadenopatía, pérdida irregular de cabello en las cejas, pestañas o del cuero cabelludo, y síntomas neurológicos que incluyen dolor de cabeza, rigidez en el cuello, pupilas irregulares, y reflejos desiguales. También pueden desarrollarse pequeñas llagas abiertas en las membranas mucosas (Norris et al., 2006).

A medida que el curso clínico de la enfermedad pasa a la etapa secundaria, la carga bacteriana de *T. pallidum* alcanza su punto máximo (Tipple et al., 2019).

### **II.5.3 Sífilis latente**

En este período no se presenta síntomas (O'Byrne y McPherson 2019). En la latencia es común experimentar una recaída de sífilis secundaria varias veces. Durante esta etapa, una mujer puede transmitir la sífilis a su feto y provocar un aborto espontáneo, un mortinato o el nacimiento de un bebé infectado con sífilis congénita. Dos tercios de los recién nacidos nacen asintomáticos, pero desarrollarán signos las semanas siguientes. (Lasagabaster, et al., 2019). Durante este periodo el diagnóstico debe basarse en los resultados de las pruebas serológicas y en la ausencia de signos y síntomas de sífilis terciaria (Sparling, 2008).

### **II.5.4 Sífilis tardía (terciaria)**

La sífilis terciaria (es decir, tardía) generalmente se presenta dentro de varios años o décadas después del inicio de la latencia, cuando la enfermedad no es tratada; pero hoy en día es poco frecuente debido al tratamiento antibiótico curativo administrado para la sífilis temprana o, coincidentemente, para infecciones no relacionadas. La sífilis terciaria puede afectar casi cualquier tejido. Las manifestaciones incluyen sífilis cardiovascular, neurosífilis y sífilis gomosa, todas las cuales pueden coexistir. La sífilis gomosa involucra lesiones granulomatosas, principalmente en la piel y los huesos, que se presentan solas o se multiplican y varían en tamaño desde masas microscópicas hasta grandes. La transmisión de la sífilis durante la etapa terciaria es poco probable, presumiblemente debido al bajo número de treponemas presentes (Stamm, 2014).

## **II.6 Diagnóstico de laboratorio**

El diagnóstico de cualquier etapa de la sífilis se basa en una evaluación clínica de los síntomas y el historial epidemiológico del paciente, así como en la interpretación de las pruebas de laboratorio (Tuddenham et al., 2020). De estos tres criterios la confirmación por el laboratorio es obligatoria para ofrecer el diagnóstico final (Kingston et al., 2016).

La sífilis tiene manifestaciones variadas y a menudo sutiles que dificultan el diagnóstico clínico y hacen que muchas infecciones pasen desapercibidas. Las lesiones clásicamente indoloras de la sífilis primaria pueden pasarse por alto, especialmente en sitios ocultos de exposición, como el cuello uterino o el recto. La erupción y otros

síntomas de la sífilis secundaria pueden ser débiles o confundirse con otras condiciones. Las pruebas serológicas se han convertido en el medio más común para diagnosticar la sífilis, ya sea en personas con síntomas de sífilis o en aquellas que no tienen síntomas, pero se revelan mediante pruebas de detección (Peeling et al., 2018).

El ADN de *T. pallidum* se ha encontrado en muestras de exudados de úlceras, líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre, orina y diferentes tejidos, pero su principal utilidad es en úlceras y lesiones exudativas en pacientes con sífilis primaria y secundaria. Aunque en el caso de otras muestras como sangre total, en la sífilis secundaria puede ser positiva en algunos pacientes, no se aconseja para estos estadios fuera de la lesión de úlcera. En el caso de biopsias cutáneas, la sensibilidad varía entre el 39 y el 75% (Otero y Vásquez, 2020). Anteriormente, no era posible realizar un cultivo in vitro de esta bacteria debido a su composición y a los requerimientos nutricionales que necesita. En estudios recientes se ha conseguido cultivar in vitro este microorganismo en condiciones muy especiales, tras realizar modificaciones de la técnica utilizada por Fieldsteel, Cox y Moeckli.

Las pruebas de laboratorio se dividen en pruebas de laboratorios indirectas y directas. El cultivo in vitro sostenido sigue siendo complejo y no es viable para su uso en el diagnóstico de la infección (Ministério da Saúde (BR), 2020).

### **II.6.1 Diagnóstico indirecto**

Las pruebas serológicas indirectas, es uno de los métodos más utilizados para el diagnóstico de la sífilis, debido a la facilidad para la obtención de la muestra y a la automatización actual (Otero y Vásquez, 2020). Se basan en la detección de anticuerpos producidos en respuesta a la infección (Zhou et al., 2019). La prueba diagnóstica (examen serológico) más utilizada para la sífilis es una prueba no treponémica seguida de una prueba treponémica de confirmación. Debido a que la primera se caracteriza por una alta sensibilidad, pero una baja especificidad, siempre es necesaria la confirmación por otro método treponémico que presente una mayor especificidad. Este algoritmo convencional es el autorizado por la Organización Mundial de Salud (OMS) (Bourgeois et al., 2020). Existen además el algoritmo de secuencia inversa (prueba inicial con una prueba treponémica) que es realizada según el criterio del Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) (Workowski et al., 2021). La clave para decidir qué algoritmo usar radica en poder distinguir entre los beneficios y los costos de identificar a



estas personas con solo pruebas treponémicas positivas. Por lo tanto, todos los médicos que se ocupan de la sífilis deben conocer las ventajas y desventajas de ambos algoritmos (Evren et al., 2022).

La detección de anticuerpos inespecíficos o no treponémicos y treponémicos constituye el pilar del diagnóstico de laboratorio de sífilis (Tuddenham et al., 2020).

### **II.6.1.1 Pruebas no treponémicas**

Todas las pruebas no treponémicas miden los anticuerpos antifosfolípidos IgG e IgM, formados por el huésped en respuesta al material lipóide liberado por las células huésped dañadas al principio de la infección y a los lípidos de la superficie celular del treponema. Las pruebas no treponémicas utilizadas con mayor frecuencia son la prueba en portaobjetos VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y RPR (Rapid Plasma Reagin) (García et al., 2020).

Ambas pruebas son económicas, se pueden realizar rápidamente y proporcionan resultados semicuantitativos a través de diluciones seriadas al doble (Puccio et al., 2019).

#### **II.6.1.1.1 RPR Y VDRL**

El VDRL es una microfloculación, debe observarse al microscopio (100X) y las muestras aceptables son suero y LCR (en este caso evitar la contaminación con sangre o suero). El RPR es una macrofloculación que se puede valorar sin un microscopio, pues acoplado a los antígenos se presentan partículas de carbón (Lasagabaster et al., 2019).

En estas pruebas se utiliza como antígeno la cardiolípidina purificada, extraída del corazón de buey. La cardiolípidina es un fosfatidilglicerol que reacciona con la reagina que a su vez está constituida por una mezcla de anticuerpos IgM e IgG capaces de reaccionar contra antígenos distribuidos en los tejidos. Las reaginas se encuentran en el suero del paciente a partir de la segunda o la tercera semana del inicio de la enfermedad no tratada y en el LCR entre la cuarta y la octava semana (Manavi et al., 2006).

El título sérico refleja el grado de actividad de la enfermedad. A partir de que esta avanza se pueden observar incrementos en estos títulos. Una disminución de dos diluciones o más, tras el tratamiento de la sífilis es indicativo de una respuesta adecuada al mismo (Osman et al., 2020). Los títulos en las pruebas VDRL no se corresponden con los observados en la prueba RPR, y las pruebas cuantitativas secuenciales, como las

aplicadas para conocer la respuesta terapéutica, deben estar basadas en el uso de una sola prueba de medición (Tramont et al., 2010).

Como desventajas estas pruebas pueden mostrar resultados falsos negativos en pacientes con sífilis primaria temprana (antes del desarrollo de una respuesta de anticuerpos del huésped), sífilis adquirida latente de larga duración y sífilis congénita tardía. Ocasionalmente, en los casos en que hay títulos altos de anticuerpos, las pruebas no treponémicas pueden mostrar solo un resultado débilmente positivo o falso negativo, lo que se conoce como fenómeno de prozona (Puccio et al., 2019).

### **II.6.1.2 Pruebas treponémicas**

Las pruebas treponémicas detectan anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* incluyendo TPHA (*Treponema pallidum* Haemagglutination Assay), TPPA (*Treponema pallidum* Particle Agglutination), FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed), Western Blot y pruebas rápidas. Se basan en la utilización de la bacteria *T. pallidum* como antígeno para detectar anticuerpos contra componentes celulares (Stamm, 2014). Son las primeras pruebas inmunológicas que dan positivo y tienden a tener una mejor sensibilidad y especificidad en comparación con las pruebas no treponémicas (WHO, 2020, Peeling, 2020; Singh et al, 2020).

Las pruebas treponémicas no pueden usarse para distinguir una infección activa de una infección pasada y no son útiles en el monitoreo del tratamiento, ya que la mayoría de las personas con sífilis producen anticuerpos treponémicos que persisten durante toda la vida, incluso después del tratamiento (Puccio et al., 2019; Peeling, 2020; Ratnam, 2020).

En ausencia de inmunosupresión, una prueba treponémica no reactiva indica que no hay infección pasada o presente (Álvarez , 2018).

#### **II.6.1.2.1 TPHA y TPPA**

Son pruebas de aglutinación indirecta en la que hematíes de aves (TPHA) o partículas de gelatina (TPPA) sensibilizados con antígenos treponémicos aglutinan en presencia de anticuerpos (Negash et al.2018). Esta prueba tiene una sensibilidad de 98,5% y una especificidad de 99,6% (Trinh et al., 2016; Smit et al., 2013).

#### **II.6.1.2.2 FTA-ABS**

La FTA-ABS es una prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos. Las células de *T. pallidum* inmovilizadas en portaobjetos se utilizan como antígeno. Es ligeramente más

sensible que la TPHA o la TPPA, y es por lo general la primera prueba serológica que indica reactividad durante la etapa primaria de la enfermedad. Sin embargo, es subjetiva y ocasionalmente da lecturas de fluorescencia no específicas o falsos positivos (Sonmez et al., 2018).

### **II.6.1.2.3 Western blot**

El Western blot en el diagnóstico de sífilis es considerado como una alternativa para sustituir la FTA-Abs o TPHA en la confirmación del diagnóstico serológico de la sífilis. Es utilizado en la identificación de antígenos de *T. pallidum*, reconocidos por IgG o IgM (Tramont et al., 2010) y con frecuencia en el diagnóstico de la sífilis congénita (Trinh et al., 2017).

En la actualidad se emplean como antígenos proteínas obtenidas por vía recombinante. Las principales son TpN15 (Tp0171), TpN17 (Tp0435), TpN47 (Tp0574), y TmpA (Tp0768), pues constituyen antígenos inmunodominantes que producen respuesta inmune en todos los estadios de la sífilis (Runina et al., 2020).

### **II.6.1.2.4 Pruebas rápidas**

Las pruebas rápidas, aunque carecen del carácter de confirmación, se han destacado en los últimos años por la buena correlación con las pruebas confirmatorias, su sencillez, su versatilidad ya que pueden llevarse a cabo fuera del entorno del laboratorio con una mínima capacitación del personal, sin un equipo especializado y por la fácil interpretación de los resultados. En cambio, tienen la desventaja como prueba treponémica, de no poder distinguir entre una infección activa y una anterior por lo que requieren de la confirmación mediante las pruebas no treponémicas (Moreira et al., 2020).

Las pruebas serológicas para sífilis pueden dar resultados falsos positivos cuando en el paciente coexiste otros problemas de salud, como derivados de otras espiroquetas, desórdenes autoinmunes o infección por el VIH. Es por ello que el uso de un solo método de diagnóstico de sífilis es considerado insuficiente para lograr el mejor diagnóstico (Sambri et al., 2001).

## **II.6.2 Diagnóstico directo**

Los métodos directos son beneficiosos porque pueden detectar infecciones en algunos pacientes antes de que hayan desarrollado la respuesta de anticuerpos que se requiere

para los métodos serológicos. Sin embargo, el acceso a métodos directos, especialmente la microscopía de campo oscuro, es limitado en muchos entornos clínicos (Tong et al., 2017).

### **II.6.2.1 Examen microscópico en campo oscuro**

La observación en microscopía de campo oscuro de las muestras ulcerosas o lesiones exudativas cutáneas, proporcionan datos al diagnóstico inmediato mediado por la visualización. La muestra ideal es la exudación grave de lesiones activas. No validan las muestras orales ni anales, ya que pueden haber treponemas saprófitos (Otero y Vásquez., 2020). Como principales inconvenientes de este tipo de examen es que la observación no se puede realizar durante la recuperación del paciente, constituye un trabajo subjetivo pues depende de las características del microscopio de campo oscuro y de la experiencia que tenga el especialista en microscopía, además de que un resultado negativo no excluye infección (Lasagabaster et al., 2019).

### **II.6.2.2 Inmunofluorescencia directa**

El uso de una prueba de anticuerpos fluorescentes directos empleando anticuerpos monoclonales marcado con fluoresceína permite que solo *T. pallidum* esté manchado. Sin embargo, esta prueba no puede discriminar entre las subespecies debido a la presencia de antígenos de reacción cruzada (Stamm, 2014).

Esta técnica altamente sensible detecta y diferencia a los treponemas patógenos de los no patógenos mediante una reacción antígeno-anticuerpo, no requiriendo de la presencia del microorganismo móvil para su realización (Mattei et al., 2012).

### **II.6.2.3 Inoculación en animales de laboratorio**

La inoculación intratesticular de *T. pallidum* en conejos está considerada como la prueba de referencia para el diagnóstico de la sífilis. Este método no se utiliza en rutina por su costo elevado, la necesidad de personal altamente entrenado para estas funciones y la limitada capacidad de recuperación de los treponemas a partir de muestras clínicas (Tong et al., 2017).

### **II.6.2.4 Reacción en cadena de la polimerasa**

La Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) tiene una alta sensibilidad y especificidad para la amplificación de genes (Pinilla et al., 2018). Desde su

invención por Mullis et al. en 1985, la tecnología PCR ha jugado un papel muy importante en muchos campos, especialmente en los procedimientos de diagnóstico. La PCR es más sensible en la etapa primaria que en la etapa secundaria, especialmente cuando hay úlceras (Chenglong et al., 2019).

Se ha sugerido que la PCR, una técnica crucial en el diagnóstico molecular, es un complemento útil en el diagnóstico de sífilis en etapa temprana, particularmente en aquellos pacientes con lesiones evidentes (Peng et al., 2013). Permiten estudiar lesiones extragenitales donde pueden existir tumores púrpales, así como en tejidos, líquido cefalorraquídeo (LCR), humor vítreo o líquido amniótico. También tienen aplicación en el diagnóstico de sífilis congénita y neurosífilis. Esta técnica no es recomendada en sangre por la existencia de sustancias inhibitoras (Lasagabaster, et al., 2019).

La PCR anidada se presenta como una alternativa de diagnóstico molecular promisoría para el diagnóstico de sífilis congénita (Pinilla et al., 2018).

Se considera que la PCR del LCR tiene un valor significativo para el diagnóstico de neurosífilis y tiene una alta sensibilidad y especificidad (Lasagabaster, et al., 2019).

## **II.7 Tipificación molecular de *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*.**

La tipificación molecular es necesaria para discriminar variantes genéticas e investigar su posible asociación con características fenotípicas como la patogenicidad y la resistencia a los antibióticos. Debido al bajo nivel de variación entre las cepas de *T. pallidum* (por debajo del 0,03 %), estos esquemas generalmente se dirigen a los loci más variables para obtener suficiente poder discriminatorio. Estos loci incluyen genes para codificar proteínas de la membrana externa (TP0136, TP0548) o factores de virulencia (gen *tpr*), genes que comprenden repeticiones en tándem (gen *arp* y *rpsA*), así como los genes asociados a la resistencia a macrólidos (gen *ARNr 23S*). Los esquemas más utilizados son el del CDC y el ensayo de análisis de secuencias multilocus con más de 3000 aislamientos clínicos tipificados en todo el mundo (Grillova et al., 2018). Hasta el momento, *T. pallidum* tiene dos tipos de linaje bien conocidos, Nichols y SS14 (Nishiki et al., 2018).

## **II.8 Tratamiento antimicrobiano**

No existe una vacuna eficaz para prevenir la sífilis por lo que el tratamiento con antibióticos sigue siendo una estrategia muy importante para el control. (Liu et al., 2021)

Los tratamientos con antibióticos alternativos se utilizan ampliamente para los pacientes con sífilis que son alérgicos a la penicilina, como la doxiciclina, la tetraciclina, la ceftriaxona, la eritromicina y la azitromicina (Li et al., 2018).

La bencilpenicilina o la Penicilina G Benzatínica es considerada el mejor agente para el tratamiento de la sífilis en cualquiera de sus etapas, sin un tratamiento rival de eficacia equivalente (Sánchez et al., 2020). El tipo de preparación, la dosis y la duración de la administración, dependerán del estadio y las manifestaciones clínicas (Ros-Vivancos et al., 2018.). Las guías estadounidenses (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) y europeas actualmente recomiendan la penicilina G benzatínica (BPG) para el tratamiento de la sífilis temprana y tardía no neurológica (Unemo et al., 2016).

Afortunadamente *T. pallidum* permanece siendo sensible a la penicilina. Los pacientes alérgicos han tenido opciones de tratamiento limitadas; sin embargo, el resurgimiento de la sífilis intensifica la necesidad de un diagnóstico y tratamiento oportunos. En estudios más recientes, la doxiciclina ha demostrado ser una alternativa eficaz a la penicilina, con una eficacia de 100 % para la sífilis temprana y de 92,4 % para todos los estadios a los 12 meses del tratamiento. La doxiciclina no puede administrarse a mujeres embarazadas (Bourgeois et al., 2020).

La doxiciclina es el fármaco recomendado de segunda línea a pesar de que existen algunos informes de resistencia a las tetraciclinas (Fernández et al., 2019). La tetraciclina es un antibiótico de amplio espectro de elección contra las ITS bacterianas. La resistencia a la tetraciclina es conferida por mutaciones del gen ARNr 16S que afectan las posiciones 965-967 (AGA965967TTC) (Unemo et al., 2016).

La resistencia a los macrólidos ocurre como resultado de la presencia de mutaciones puntuales A2058G o A2059G en el gen ADNr 23S, que provocan una alteración del sitio diana (región peptidiltransferasa en el dominio V del ARNr 23S) imposibilitando la unión del antibiótico a la subunidad 50S del ribosoma (Fyfe et al., 2016).

Si no se trata, la sífilis provoca una enfermedad multisistémica que puede progresar a una afectación cardiovascular y neurológica grave, que puede ser potencialmente mortal (Tampa et al., 2014). Encontrar formas de mejorar la seguridad de la cadena de suministro de BPG y fortalecer la vigilancia molecular de la resistencia a los antimicrobianos en *T. pallidum* constituyen nuevas estrategias para el tratamiento y la reducción de la transmisión (Beale et al., 2019).

El tratamiento de elección de la neurosífilis (incluyendo la afectación ocular o auditiva) es la penicilina por vía intravenosa, aconsejándose su desensibilización en los pacientes alérgicos. El tratamiento es igual en pacientes VIH negativos y positivos, sin necesidad de aumentar la dosis total en pacientes VIH positivos. A los pacientes con sífilis precoz (sobre todos a los que han recibido tratamiento con penicilina), hay que comunicarles de la posibilidad de que presenten la reacción de Jarisch-Herxheimer. Esta reacción se presenta como un síndrome febril junto con escalofríos, empeoramiento de las lesiones cutáneas, cefalea, hipotensión, taquicardia, hiperventilación y mialgias tras 4-6 h de recibir el tratamiento y se normaliza aproximadamente a las 24 h. Su incidencia es aproximadamente del 30%, más frecuentemente en sífilis primaria y secundaria, sin que haya diferencias entre ambos estadios (Arando, 2018). En los pacientes con afectación cardiovascular, algunos expertos aconsejan administrar corticoides antes de iniciar el tratamiento para reducir el riesgo de complicaciones secundarias a la reacción de Jarisch-Herxheimer (Janier et al., 2014).

## **II.9 Epidemiología**

Actualmente la incidencia de sífilis está aumentando en múltiples países desarrollados. Afecta principalmente a hombres que tienen sexo con hombres y personas infectadas con el VIH (O'Byrne y McPherson, 2020). La OMS estima que 8 millones de adultos de 15 a 49 años contrajeron sífilis en 2022 (OMS, 2024).

Los recientes brotes globales de sífilis son impulsados por múltiples factores, incluidos diagnósticos subóptimos en la fase temprana de la infección, pacientes que no adoptan reglas de sexo más seguro, mutaciones que confieren resistencia a los macrólidos y la falta de una vacuna contra la sífilis (Haynes et al., 2021).

En los Estados Unidos se ha atribuido en gran medida a un aumento de las tasas entre los hombres por un factor de más de 3; en 2018, los hombres representaron el 86 % de todos los pacientes con sífilis. Más de la mitad de los hombres con sífilis informaron haber tenido relaciones sexuales con hombres, y el 42 % de esos hombres estaban infectados con el VIH, un hallazgo que destaca la fuerte asociación entre incidentes de sífilis y un mayor riesgo de infección por VIH, que también puede ir acompañada de otras infecciones de transmisión sexual. En Europa se han informado aumentos similares de sífilis entre hombres que tienen sexo con hombres (Ghanem et al., 2020).

La ciudad de Barcelona ha notificado tasas crecientes, desde 12,3 casos por 100.000 habitantes en 2008 (199 casos) a 58,9 en 2017 (955 casos) (Fernández et al., 2019).

A diferencia de otros países industrializados (Kamb et al., 2018), el reciente aumento en los informes de casos de sífilis en Japón desde 2013 se ha asociado principalmente con la transmisión entre hombres y mujeres heterosexuales (es decir, hombres que tienen sexo con mujeres y mujeres que tienen sexo con hombres, más que a través de la transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres) (Takahashi et al., 2018).

La infección con *T. pallidum* es endémica en Sudáfrica, con estimaciones de incidencia en 2017 calculadas en 70 675 casos entre hombres y mujeres adultos de 15 a 49 años (Kularatne et al., 2018).

Ya se ha señalado que la mayor parte de los casos de sífilis se encuentran en hombres que tienen sexo con otros hombres, probablemente relacionado con factores de riesgo que se dan en parte de esta población n, como un elevado número de contactos sexuales, que pueden ser anónimos mediante contacto en redes sociales o en clubes y saunas, y especialmente debido a relaciones sexuales desprotegidas (Paz-Bailey, 2004; Otero, 2020). Dichos factores están interrelacionados entre ellos, sin que se pueda objetivar claramente si son la causa directa de la infección o un indicador de conducta de riesgo (Purcell, 2005).

Un ejemplo de esa interrelación es el chemsex, fenómeno social actual que mayoritariamente se da entre hombres que tienen sexo con hombres, que se define como «uso intencionado de fármacos para tener relaciones sexuales por un período largo» y en el que habitualmente se da en el contexto de sexo en grupo y que las nuevas tecnologías de información y comunicación desempeñan un papel importante. Todos estos factores se han asociado a mayor número de contactos, sexo anal desprotegido y a adquisición de ITS (Fernández, 2019).

Otro factor de riesgo que se ha descrito en múltiples estudios es el ser VIH positivo, asociándose a mayor riesgo de padecer sífilis. Entre 20 y 50% de los hombres que tienen sexo con hombres diagnosticados de sífilis están coinfectados con el VIH (Botham, 2013; Klausner, 2007) y hay estudios donde se observa que en los 5 años posteriores al diagnóstico de sífilis, el 10% adquiere el VIH, siendo la sífilis un predictor de posible infección de VIH (Salado-Rasmussen, 2015; Solomon, 2014) además de tener mayor riesgo de reinfección de sífilis (Salado-Rasmussen, 2015).



## II.10 Situación actual de la sífilis venérea en Cuba

En Cuba, la sífilis es reconocida como un problema grave de salud con una tasa de incidencia de 70 por 100 000 habitantes (MINSAP, 2023). Informes recientes sobre la epidemiología molecular de las infecciones treponémicas en hombres cubanos diagnosticados con sífilis (2012-2017) revelaron la circulación de 7 genotipos de *T. pallidum*, incluido el nuevo perfil alélico 15.7.3 y la presencia inesperada de *T. pallidum* subsp. *endemicum* en 11,5% (9/78) de los pacientes con diagnóstico de sífilis. Además, se encontraron altas tasas de aislados de *T. pallidum* resistentes a macrólidos (90,1%); sin embargo, no se observaron mutaciones en el gen ARNr 16S que pudieran conferir resistencia a las tetraciclinas en esta bacteria (Noda et al., 2020).

La sífilis es además una ITS de declaración obligatoria en Cuba que está reconocida como un problema latente de salud. Sin embargo, el diagnóstico microbiológico nacional está sustentado en la aplicación de pruebas serológicas que en ocasiones carecen de sensibilidad. No se cuenta en la red nacional de laboratorios con pruebas moleculares validadas para ofrecer un diagnóstico temprano y confirmatorio de pacientes con sospechas de la enfermedad, se desconocen los patrones de circulación epidemiológico moleculares de *T. pallidum*, así como la respuesta a los antimicrobianos de segunda línea (MINSAP, 2018).

### III MATERIAL Y METODOS

**III.1 Diseño de estudio:** Se realizó un estudio descriptivo de una serie de casos en el Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (LNR-TPE/IPK), durante el periodo de Marzo 2023 - Junio 2024.

**III.2 Universo:** El universo lo constituyeron las muestras de suero de los pacientes con diagnóstico de sífilis durante Marzo-Junio 2023, procedentes de la consulta de ITS del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” a los que se le realizó seguimiento serológico a 1, 2, 3, 6 y 12 meses postratamiento por la prueba RPR. La información se recolectó de forma retrospectiva de la historia clínica de los pacientes y a través de una encuesta (Anexo).

**III.2 Muestra:** Comprendidas por las muestras de sueros de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Estas muestras una vez estudiadas inicialmente fueron correctamente conservadas a -20°C.

#### ***Criterios de inclusión:***

- Pacientes con el diagnóstico de sífilis activa (primoinfección o reinfección) en el período de estudio.
- Pacientes que cumplieron con el esquema completo de tratamiento
- Pacientes que asistieron a las reconsultas de seguimiento

#### ***Criterios de salida:***

- Abandono voluntario del estudio.

Se estudió además una muestra de LCR de un paciente con sintomatología neurológica.

### III.3 Métodos analíticos

#### Procesamiento de las muestras

A cada una de las muestras de suero al momento del diagnóstico y durante el seguimiento se le realizó RPR, seguido de la prueba treponémica TPHA para la confirmación inicial del caso.

Se obtuvo además una muestra de LCR, la que fue estudiada por VDRL.

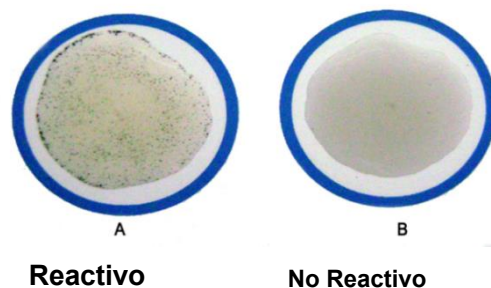
### **RPR cualitativa**

Para la realización de la misma se utilizó el estuche comercial Centis, Cuba siguiendo las instrucciones del fabricante. La temperatura óptima para la ejecución de la prueba es de 23°C a 29°C.

De manera inicial fueron atemperados los reactivos y las muestras a la temperatura ambiente, se depositó 50µL de la muestra a ensayar y una gota de cada uno de los controles positivo y negativo, sobre círculos distintos de una tarjeta, se homogenizó el reactivo R1 con agitación suave, se depositaron una gota 20µL de la suspensión de carbón junto a cada una de las gotas anteriores. Posteriormente se mezclaron las gotas mediante agitación con un palillo y se extendieron por toda la superficie interior del círculo y finalmente lo colocamos la tarjeta en el agitador rotatorio a 80- 100 r.p.m durante 8 minutos.

#### **Lectura e interpretación**

Se examinó macroscópicamente la presencia o ausencia de aglutinación, inmediatamente después de retirar la tarjeta del agitador. Se sugiere agitar la tarjeta un par de veces con la mano antes de realizar la lectura. Se definió como suero reactivo aquel donde se observaron agregados grandes o medianos, débil reactivo a los agregados pequeños y no reactivo a la ausencia de agregados o ligera rugosidad.



**Figura 2. Interpretación de la prueba RPR- Carbón**

### **RPR semicuantitativa**

Se le realizó a las muestras que resultaron reactivas en la prueba cualitativa.

Se realizaron diluciones seriadas y dobles de la muestra en solución salina (9 g/L). Para ello se adicionaron 50 µL de solución salina en cada círculo de la tarjeta donde se realizaron las diluciones. Se le añadió 50 µL de la muestra problema en el círculo número 1 y se homogenizó. De este círculo se tomaron 50 µL y se adicionaron al

siguiente círculo, y seguidamente una homogenización. Esta operación fue repetida hasta completar las diluciones deseadas. En la última dilución se desecharon los 50 µL. Se depositó una gota de 20 µL de la suspensión de antígeno RPR-carbón junto a cada una de las gotas anteriores, previa homogenización del reactivo. Con un palillo se mezclaron las sustancias desde la muestra más diluida a la más concentrada, extendiendo la mezcla por toda la superficie interior del círculo. Se ubicó la tarjeta en el agitador rotatorio por 8 minutos a 80-100 rpm. El exceso de tiempo puede conducir a resultados falsos positivos. Se observaron los resultados bajo la luz directa.

#### Lectura e interpretación

El título se correspondió a la mayor dilución donde se observó reactividad. La reactividad se corresponde a la observación de flóculos en suspensión o en la periferia. Se sugiere agitar un par de veces con la mano antes de realizar la lectura.

#### **VDRL cualitativo**

Se empleó el VDRL Plus (Centis, Cuba) usando como guía la literatura interna del productor.

De manera inicial fueron atemperados los reactivos y las muestras de sueros a la temperatura ambiente, controlando 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 fue colocada 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 con título conocido) 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 observaron muchas partículas en forma de agujas pequeñas distribuidas de manera uniforme sin formar agrupaciones.

### **VDRL semicuantitativo**

La prueba se realizó a la muestra LCR que resultó reactiva o débil reactiva.

Para este ensayo se añadió 50 µL de solución salina (0.9 %) en cada hoyuelo de la lámina de cristal excavada donde se realizaron las diluciones, inmediatamente se añadieron 50 µL de LCR en el primer hoyuelo y se homogenizó. Luego de este primer hoyuelo se tomaron 50 µL para seguir homogenizando al pocillo siguiente y así de manera sucesiva hasta el último pocillo. Se desecharon 50 µL de la última dilución. Se dispensaron 20 µL de antígeno VDRL sobre cada una de las gotas anteriores, previa homogenización del reactivo. Se colocó la lámina en el agitador rotatorio a 160-180 rpm por 4 minutos.

#### **Lectura e interpretación**

Al concluir la rotación se observó con el microscopio óptico, el lente y objetivo de poco aumento (aumento total 100 X). Se identificó como reactivo donde se observó la formación de flóculos en los hoyuelos. El título del suero fue el inverso de la dilución más alta donde se observó el resultado reactivo.

### **TPHA cualitativa**

Para esta prueba se utilizó el estuche comercial TPHA (Centis, Cuba) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los reactivos y las muestras se atemperaron previamente a temperatura ambiente.

Se preparó una dilución 1:20 de la muestra en Tampón (10µL suero + 190 µL Tampón) en el pocillo 1 de una placa de microtitulación de 96 pocillos con fondo en U. Luego se colocó 25 µL de la dilución en los dos pocillos adyacentes.

Al segundo pocillo se le añadió 75 µL de células control, previamente homogenizadas, y en el tercero 75 µL de células sensibilizadas.

El procedimiento anterior se realizó también a los controles positivos y negativos del estuche (originalmente diluidos 1:20). La placa se agitó con golpes secos para la completa homogenización de las mezclas, posteriormente fue cubierta y se incubó a temperatura ambiente durante 45-60 min. La microplaca se mantuvo alejada de fuentes de vibración, calor y luz directa.

#### **Lectura e interpretación**

Para la lectura se buscó la formación o no del efecto hemaglutinante. Se determinó como positivo cuando en el pocillo con las células sensibilizadas se formó el enrejado y negativo cuando se observó el botón compacto de células rojas en el fondo del pocillo. Si en el pocillo 2 (células controles) se observa reacción (enrejado), es

indicativo de la presencia de aglutininas no específicas en la muestra, por lo tanto la prueba se reporta como no válida.

### III.4 Análisis estadístico

La información de la investigación fue introducida en una base de datos diseñada al efecto mediante el empleo de Excel (Microsoft Office)

Se emplearon medidas de estadística descriptiva y tendencia central: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa, proporciones, tasa específica, media geométrica y mediana.

Se utilizaron los paquete estadístico Epidat v3.1. y SPSS IBM Statistics v.21. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

#### Operacionalización de las variables

Para dar cumplimiento a los objetivos de la investigación se estudiaron las variables que se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Operacionalización de las variables.**

<b>Variab</b>	<b>Clasificación de las variables</b>	<b>Categorías de la escala</b>	<b>Definición de categorías de la escala</b>
Sexo	Cualitativa nominal	-Masculino -Femenino	Según sexo biológico
Edad	Cuantitativa continua	≥ 19 años 20 - 39 años 40 - 59 años ≥ 60 años	Se tendrá en cuenta la edad en años cumplidos. Según información del Cuestionario
Antecedentes Patológico Personales	Cualitativa nominal	-Hipertensión Arterial -Asma Bronquial -Diabetes Mellitus -Enfermedades	Según información del cuestionario

<b>Variables</b>	<b>Clasificación de las variables</b>	<b>Categorías de la escala</b>	<b>Definición de categorías de la escala</b>
		autoinmune -Otras	
Primoinfección	Cualitativa nominal	-Sí -No	El paciente refiere no haber tenido sífilis anteriormente.
Reinfección	Cualitativa nominal	-Si -No	La recurrencia de signos/síntomas y/o un incremento de 4 títulos (2 diluciones, en pruebas no treponémicas
Seropositivo al VIH	Cualitativa nominal	-Si -no	Presencia de anticuerpos específicos contra VIH en un organismo infectado.
Tiempo del episodio anterior de sífilis	Cuantitativa continua	≤1 año 1-4años ≥ 5 años	Según información del cuestionario
Esquema del tratamiento	Cualitativa nominal	-Penicilina G. Benzatínica -Penicilina Procaínica -Penicilina G sódica -Tetraciclina	Según información del cuestionario

<b>Variables</b>	<b>Clasificación de las variables</b>	<b>Categorías de la escala</b>	<b>Definición de categorías de la escala</b>
		-Doxiciclina -Ceftriaxone -otros	
Competencia del sistema inmune en pacientes/VIH	Cualitativa	CD4+ $\leq$ 200 C/mm <sup>3</sup> Carga viral $\geq$ 40000 cop/ml.	<p>Inmunocompetencia: Capacidad normal de generar una respuesta inmune tras la exposición de un antígeno.</p> <p>Inmunodeficiencia: Reducción de su capacidad para generar una respuesta inmune ante infecciones y otras enfermedades.</p>
Hábitos tóxicos			
-Fuma	Cualitativa	-Si	Según información del cuestionario
-Bebe	nominal	-No	
Tratamiento con corticoesteroides	Cualitativa nominal	-Si -No	Según información del cuestionario
Cura serológica	Cualitativa nomina	-Si -No	Negativización o títulos bajos de las pruebas no treponémicas en forma sostenida (dos determinaciones <4 DILS



<b>Variab</b>	<b>Clasificación de las variables</b>	<b>Categorías de la escala</b>	<b>Definición de categorías de la escala</b>
Falla serológica	Cualitativa nomina	-Si -No	fallo terapéutico a la ausencia de descenso de dos diluciones o cuatro títulos en las pruebas no treponémicas a los 12 meses .

### **III.5 Consideraciones éticas**

Este trabajo responde a una de las tareas del proyecto sectorial titulado: Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de infecciones de transmisión sexual en poblaciones claves en Cuba. Jefe del proyecto: Dr.C Islay Rodríguez González.

El Protocolo de tesis fue evaluado por la Comisión Científica Especializada de Microbiología (CCEM) y Comité de Ética Institucional (CEI-IPK 25-23).

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

La información fue conservada con carácter confidencial. No se reveló la identidad de los individuos que participaron en el estudio. Los datos solo están accesibles a los investigadores participantes en el estudio y se utilizaron sólo por el equipo de investigación con fines científicos.

Para esta investigación no se requiere de consentimiento informado pues el seguimiento serológico postratamiento esta protocolizado en el Plan estratégico nacional para la prevención y control de las ITS, VIH y las hepatitis (MINSAP, 2019).

Toda la información relacionada con esta investigación en general se encuentra en formato electrónico, conservada y protegida por el responsable del proyecto en el

Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales del IPK. Se realizaron copias (salvas) de la información.

La información de la investigación está disponible para los especialistas que participan en la misma, tienen acceso a ella en coordinación con el responsable del proyecto (personas encargadas del acceso a la información).

### **III.6 Limitaciones del estudio**

La principal limitación fue el tamaño de la muestra estudiada dado por el número de individuos con diagnóstico de sífilis en el periodo marzo-junio/2023 y la pérdida de pacientes durante el seguimiento postratamiento.

Aunque el diseño de la investigación incluía pacientes seropositivos y seronegativos a infección por VIH, de ambos sexos, solo quedaron en la muestra de estudio hombres VIH positivos.

## IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad se informan más de seis millones de casos nuevos de sífilis venérea en todo el mundo, la mayor parte de ellos en países de ingresos bajos o medianos (ECDC, 2019; Rowley et al., 2020). El aumento de casos de sífilis notificados se atribuye principalmente al aumento de casos entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH), debido a conductas sexuales de riesgo, como sexo ocasional, sin protección (oral y anal), múltiples parejas y sexo bajo la influencia de drogas (CDC, 2006; Taylor et al., 2007).

En los últimos años, a pesar de las mejoras tecnológicas a lo largo del tiempo, el diagnóstico de la sífilis sigue siendo un desafío debido a las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad y la multitud de interpretaciones de las pruebas de laboratorio. El pilar del diagnóstico de laboratorio de esta enfermedad es la detección serológica de anticuerpos específicos e inespecíficos contra *T. pallidum* (Arando et al., 2018).

Las dos pruebas más utilizadas son el VDRL y el RPR. Son técnicas manuales, sencillas, baratas, permiten semicuantificar (obtener un título) por lo que son un indicador muy útil de la actividad de la enfermedad. Se positivizan a los 10-15 días después de la aparición del chancro, lo que justifica su sensibilidad disminuida en la sífilis primaria (78-86%), mientras que en la sífilis secundaria es de 100%. En la sífilis latente permanece cercana a 100% y disminuye en la terciaria a 71-86% (García-Legaz et al., 2019).

Las pruebas serológicas, tanto las de detección de anticuerpos treponémicos como las de no treponémicos, pueden arrojar resultados falsos positivos o falsos negativos debido fundamentalmente a las variaciones en la respuesta inmune según la etapa clínica de la enfermedad, antígenos comunes a otros agentes infecciosos y a las limitaciones en el desempeño diagnóstico de los ensayos individuales (Pereira et al., 2020). Brindan un resultado semicuantitativo expresado como un título de acuerdo a los anticuerpos detectados en el suero. Por lo tanto, la titulación varía de acuerdo a la fase de la enfermedad y del tratamiento, lo que las hace prácticas para analizar la actividad de la infección y la respuesta al tratamiento empleado (García-Legaz et al., 2019).

En Cuba el diagnóstico de sífilis se lleva a cabo utilizando el algoritmo convencional sugerido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este consiste en una primera prueba no treponémica seguido de una prueba treponémica, específicamente para

embarazadas y puérperas. Debido a que las pruebas no treponémicas se caracterizan por una alta sensibilidad, pero una baja especificidad, siempre es necesaria la confirmación por una prueba treponémica que presente una mayor especificidad (Bourgeois et al., 2020). Este algoritmo tiene como ventaja presentar un control adecuado y ser muy rápido, cualidad que se agradece en el momento del diagnóstico. A toda persona con diagnóstico de sífilis se le recomienda evaluación clínica y serológica a los 3, 6 y 12 meses tras tratamiento (MINSAP, 2019; Workowski et al., 2021).

La respuesta serológica debería compararse con los títulos de la misma prueba no treponémica (RPR/VDRL) extraída el día del tratamiento (Janier et al., 2021; Workowski et al., 2021) o lo más próximo a esta fecha. Se debe solicitar serología de VIH y cribado de otras ITS. Si el riesgo de reinfección es alto se recomiendan controles frecuentes con prueba no treponémica (p. ej., cada 3 meses) (Janier et al., 2021).

Se aconseja realizar un control clínico a los 10-14 días para objetivar la desaparición de los síntomas en pacientes con sífilis primaria y secundaria, y realizar controles serológicos (Lasagabaster et al., 2019). Hasta la fecha, no ha habido evidencia que describa la necesidad de un seguimiento serológico antes de los 3 meses. Las pautas de los CDC estipulan un seguimiento solo a los 6 y 12 meses. El seguimiento clínico de la sífilis temprana debe garantizar la resolución de los síntomas, el cumplimiento del tratamiento y la abstinencia sexual coordinados con la notificación/tratamiento de la pareja (Day y Gedela, 2015).

#### **IV.1 Descripción de la respuesta de anticuerpos no treponémicos en respuesta al tratamiento de la sífilis.**

En la presente investigación se reclutaron inicialmente 63 pacientes, quedando 35 pacientes para la muestra del estudio, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Estos pacientes tenían diagnóstico de retrovirosis crónica, cumplían tratamiento con antiretrovirales y pertenecían al sexo masculino.

Atendiendo a las manifestaciones clínicas de los pacientes involucrados en el estudio, el estado clínico de la infección, la historia epidemiológica y datos del laboratorio se identificaron 34,3% (12/35) de los pacientes con sífilis primaria, 37,1% (13/35) con sífilis secundaria y 28,6% (10/35) con sífilis latente. Se puede apreciar que las proporciones de las etapas clínicas fueron similares a diferencias de Morales en el 2019, quien reportó un mayor número de pacientes con sífilis secundaria y latente.

En la tabla 2 se muestran los tratamientos aplicados a los pacientes, y en qué cuantía de ellos.

**Tabla 2. Porcentaje de pacientes en seguimiento según tratamiento inicial con antimicrobianos (IPK, n=35).**

<b>Tratamiento inicial</b>	<b>No. Pacientes</b>	<b>(%)</b>
<b>Penicilina Benzatínica</b> <b>(bulbo 1200 000U)</b> 7,2* UI, 3 dosis IM	<b>30</b>	<b>85,7</b>
<b>Penicilina Rapilenta</b> <b>(bulbo 1 000 000U)</b> 1 millón UI IM c/12 h x 10 días	<b>1</b>	<b>2,9</b>
<b>Doxiciclina</b> <b>(cap.100mg)</b> 100 mg c/12 h V.O x 28 día	<b>4</b>	<b>11,4</b>
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica

Como se muestra, el 85,7% de los pacientes recibieron tratamiento con la penicilina G Benzatínica afortunadamente. El tratamiento de elección de primera línea lo constituye la Penicilina G Benzatínica, cumpliendo con lo orientado en el Plan Estratégico Nacional y por la cual se ha demostrado la sensibilidad in vitro de *T. pallidum* de ese antimicrobiano.

En menor cuantía fueron tratados con Doxiciclina y Penicilina Rapilenta. No se instauró tratamiento con los macrólidos (Azitromicina, Eritromicina) debido a la resistencia elevada demostrada previamente. En Cuba desde el año 2019 se eliminó el empleo de los macrólidos por la elevada resistencia encontrada en *T. pallidum* (Noda A, 2016.).

El empleo de la Doxiciclina y la Penicilina Rapilenta estuvo dado por la no disponibilidad institucional del antimicrobiano de elección al inicio del tratamiento para esta entidad, ningún participante refirió alergia o predisposición a la misma.

En los alérgicos a la penicilina, el tratamiento de elección es la doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 2 semanas en la sífilis precoz y 28 días en la sífilis tardía. La eficacia de la doxiciclina como tratamiento ha sido demostrada en diferentes estudios, sin que se

hayan objetivado diferencias significativas en el fracaso terapéutico en estudios comparativos entre penicilina y doxiciclina (Ghanem et al., 2006; Tsai et al., 2014) independientemente del seroestatus.

Desde su introducción en la década de 1940, la penicilina ha seguido siendo el fármaco preferido para tratar la sífilis (Idsoe, 1972). Actualmente los CDC recomiendan el uso de penicilina G Benzatínica intramuscular de acción prolongada (BPG) para el tratamiento de la enfermedad temprana y sífilis latente tardía y dosis altas intravenosas de Penicilina G cristalina acuosa para el tratamiento de neurosífilis (Workowski, 2006). Aunque *T. pallidum* es aislado en el LCR de hasta el 40% de personas con sífilis temprana y BPG no alcanza niveles treponemicidas en él (Dunlop, 1979), son muy pocos los informes de manifestaciones tardías de sífilis en personas tratadas con penicilina en la era anterior al VIH (Perdrup, 1981).

La creciente incidencia del tratamiento de primera línea con penicilina en particular con la neurosífilis, sífilis en neonatos, y embarazo, ponen de relieve la necesidad de ampliar el repertorio terapéutico para el tratamiento eficaz de esta enfermedad. Sobre la base del cultivo in vitro de cepas de *T. pallidum* subsp. *pallidum* se demostraron valores de concentración mínima inhibitoria de menos de 0,1mg/L para amoxicilina, varias cefalosporinas, tedizolid y dolbavancina. En estas concentraciones el organismo no mostró crecimiento en presencia de antibióticos o después del subcultivo en medios sin antibióticos, mostraron actividad anti treponémicas en concentraciones alcanzables en el plasma humano, después de régimen de dosificación regulares, en los valores de CMI se suman a los datos existentes sobre penicilina, doxiciclina, linezolid y representan información valiosa para la optimización y expansión de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la dosificación regulares (Tantalo, 2023).

En la tabla 3 se muestran los resultados del diagnóstico serológico al momento del diagnóstico. Se puede apreciar que los títulos de anticuerpos no treponémicos detectados por RPR en los pacientes con sífilis primaria fueron inferiores a los de sífilis latente y secundaria; pues el 100 % de ellos tienen títulos significativos por encima de 8 con valores de media y mediana más altos respecto a los pacientes con sífilis primaria, prevaleciendo los títulos mayores en los pacientes con sífilis secundaria. En la sífilis secundaria, la positividad en las pruebas inmunológicas es de 100% para prácticamente todas, siendo este el período de infección en que se encuentran los títulos más altos en las pruebas no treponémicas. En esta fase también se pueden realizar exámenes

directos (preferentemente pruebas moleculares, cuando estén disponibles) en muestras de lesiones cutáneas y mucosas, muy características y ricas en treponemas (WHO, 2020; Peeling et al., 2020).

**Tabla 3. Descripción de los resultados por RPR al momento del diagnóstico en los pacientes estudiados, n= 35 (Marzo-Junio 2023).**

<b>Título por RPR al momento del diagnóstico</b>	<b>Sífilis Primaria</b>	<b>Sífilis Secundaria</b>	<b>Sífilis Latente</b>
<b>DR-4</b>	3	0	0
<b>≥8</b>	9	12	10
<b>Rango (títulos)</b>	DR-512	8-512	8-128
<b>Media geométrica</b>	15	68	30
<b>Mediana</b>	12	64	24

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica

En pacientes con sífilis secundaria, ocasionalmente se pueden presentar reacciones de prozona al realizar la prueba cualitativa, más frecuente en pacientes VIH (+). Este fenómeno puede causar un RPR falsamente negativo en respuesta a títulos de anticuerpos excesivamente altos lo que ocurre entre 1-2% de los casos de sífilis secundaria, se asocia con coinfección por VIH, neurosífilis o alta carga clínica de la enfermedad (Forrestel et al., 2019). Ello puede descartarse repitiendo el RPR en la misma muestra luego de diluirla (Cherneskie et al., 2002). Dicho evento está dado como consecuencia que los anticuerpos circulan en exceso, están incompletos o bloquean la reacción antígeno-anticuerpo, reduciendo artificialmente los títulos (Álvarez, 2018). De igual manera la infección por VIH puede modificar los niveles de la respuesta de anticuerpos; así Papparizos y colaboradores (2021) informan de títulos superiores por VDRL en pacientes seropositivos al VIH en relación a los seronegativos.

Los resultados de la presente investigación son similares a los obtenidos en el estudio de Morales (2018) en Cuba respecto a la etapa de la infección por sífilis. En el momento del diagnóstico encontraron que la mayoría de los pacientes presentaban sífilis latente (60 %) y secundarismo sífilítico (30 %), solo el 10 % presentaron sífilis primaria, de los cuales el 15,62 % presentó co-infección VIH-sífilis. Similares resultados mostraron Ren y colaboradores en Toronto quienes identificaron que la mayoría de sus pacientes se encontraban cursando sífilis latente (42,1%), seguidos de secundarismo (31,0%), neurosífilis (17,5%) y sífilis primaria (9,4%) (Ren et al., 2020).

Morales en el 2018 reportó resultados similares en que se confirmó co-infección VIH/Sífilis; 13,3% (2/15) presentaban sífilis primaria, 40% (6/15) sífilis secundaria, 46,7% (7/15) sífilis latente y 6,7% (1/15) neurosífilis.

Como se observa en la tabla los rangos de títulos van desde débil reactivos hasta 512. Este rango amplio en los títulos de anticuerpos puede estar dado por el tiempo que llevaban los pacientes infectados o por estar infectados por el VIH, que también puede modificar la respuesta.

Los valores de los títulos encontrados en esta investigación están en acuerdo con un estudio realizado por Bhattar et al., (2018) donde la mayoría de los pacientes (154/176, 87,5 %) tenían títulos  $\geq 8$ . Estas pruebas no treponémicas reactivas son útiles en primer lugar para conocer el estadio de la enfermedad, evaluar la respuesta al tratamiento, así como detectar si se produce una reinfección durante el seguimiento de los pacientes con sífilis (Samoff et al., 2009).

La infección sífilítica induce una respuesta inmune muy compleja. En la etapa primaria se producen anticuerpos IgM (75%) e IgG (25%), luego IgG permanece más elevada, aunque la IgM persiste después de la resolución del cuadro clínico (Álvarez, 2018). Por lo tanto, la detección temprana de IgM podría ayudar con el diagnóstico de sífilis temprana (Osbak et al. 2020).

El resultado semicuantitativo de las pruebas no treponémicas usualmente aumenta en la infección temprana, llega a su pico en la etapa secundaria y disminuye poco a poco con el tiempo, incluso en la ausencia de tratamiento, como parte de la respuesta inmune natural. El diagnóstico de sífilis primaria, secundaria o terciaria se basa en el análisis combinado de los resultados serológicos consistentes con infección y la presencia de síntomas y hallazgos al examen clínico compatibles con cada una de las etapas. La



enfermedad latente es, por definición, asintomática con resultados serológicos positivos como la única evidencia de infección (Cherneskie et al. 2002). Los resultados serológicos por si solos no pueden distinguir la etapa y la gravedad de la sífilis .

Como se aprecia en la tabla 4, el 74,3% (26/35) de los pacientes mostraron una curva de anticuerpos no treponémicos que demuestra la cura serológica, mientras el 25,7% (9/35) de falla serológica. Estos resultados son aceptables si los comparamos con lo reportado en la literatura, donde se refieren valores de cura serológica de 62,1% y fallas que pueden alcanzar hasta 40,9% (Blank et al., 2011; Atsawawaranunt et al., 2020).

**Tabla 4. Evolución serológica de los pacientes en estudio después del tratamiento (n=35).**

<b>Resultado del tratamiento</b>	<b>Sífilis Primaria (%)</b>	<b>Sífilis Secundaria (%)</b>	<b>Sífilis Latente (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Cura serológica</b>	9 (75)	11 (84,6)	6 (60)	26 (74,3)
<b>Falla serológica</b>	3 (25)	2 (15,4)	4 (40)	9 (25,7)
<b>Total</b>	12	13	10	35 (100)

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica

Ganesan y colaboradores en el 2015 reportaron que el 91% de sus pacientes en estudio mostraron respuestas serológica al tratamiento a los 13 meses, y el 97% de los casos examinados habían respondido a la terapia a los 24 meses. El tiempo medio hasta la respuesta al tratamiento fue de unos 5 meses. Ellos sugieren que el seguimiento a las personas infectadas por VIH con recuentos de CD4 conservados y respuestas tardías a las pruebas no treponémicas puede ser durante un año y quizá hasta dos años sin necesidad de ciclos adicionales de tratamientos.

En la presente investigación el porcentaje de cura es mayor en pacientes con sífilis secundaria, seguidos por los de sífilis primaria y sífilis latente, mientras que la falla serológica se presenta con valores más altos en pacientes con sífilis latente. Estos resultados son similares a los reportados por Leeyaphan et al. (2018) en un estudio observacional realizado en Tailandia en pacientes coinfectados por VIH, los que

seronegativizaron a los 12 meses postratamiento mostrando los pacientes con sífilis secundaria la proporción más alta, seguida de la de sífilis primaria y la más baja en sífilis latente temprana.

Ren y colaboradores en Toronto reportaron que la respuesta serológica se logró a los 12 meses para 94% de los pacientes y a los 12-18 meses para 6% de los pacientes con sífilis primaria/secundaria. Para la sífilis latente y neurosífilis, 90% y 97%, respectivamente lograron respuesta serológica a los 24 meses. La mayoría de los pacientes en todas las etapas de la sífilis experimentaron una respuesta serológica adecuada.

En la tabla 5 se aprecia que el 57,7% (15/26) de los pacientes en seguimiento curó a los 3 meses de evolución postratamiento y a los 6 meses se incrementó a 92,3% (24/26).

**Tabla 5. Tiempo de cura serológica de los pacientes en estudio después del tratamiento, según etapa clínica (n=26).**

<b>Tiempo de Cura (meses)</b>	<b>Sífilis Primaria (n)</b>	<b>Sífilis Secundaria (n)</b>	<b>Sífilis Latente (n)</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Total acumulado (n)</b>
<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>26</b>
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>-</b>

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica

La caída del título después del tratamiento es variable y depende de factores como la fase de la enfermedad, su duración y el título inicial, pero la regla general considera que en sífilis temprana el título debe caer 4 veces a los 6 meses. Estos resultados coinciden con los reportados en un estudio en Tailandia, durante 2007-2016 donde pacientes VIH (+) curaron a los 2-6 meses postratamiento, 110 días (IC 95%, 59-163 días); mientras que los VIH (-) mostraron cura serológica en 102 días (IC 95%, 94-110 días) (Atsawawaranunt et al. 2020).

Tong y colaboradores en China, mostraron que la tasa de curación serológica aumentó solo dentro de los primeros 6 meses (Tong M-L; 2013).

En el caso de una sífilis tardía, o después de múltiples episodios de infección, la caída del título es más lenta y puede estabilizarse a títulos bajos (VDRL <8, RPR<16). La comparación de títulos entre distintas muestras debe realizarse en paralelo y con la misma técnica.

En pacientes con enfermedades autoinmunes puede persistir el título a pesar de un tratamiento correcto. Los falsos positivos se estiman en 0,2-0,8% de los casos, y pueden ser transitorios, habitualmente con títulos bajos, en respuesta a condiciones que cursan con una activación policlonal de linfocitos B, como ocurre en las inmunizaciones y en las infecciones agudas por virus de la hepatitis A, B, C, sarampión, virus de Eipstein Bar, varicela, *Mycoplasma pneumoniae*, malaria y durante la gestación. Los falsos positivos de duración superior a 6 meses, suelen presentar títulos elevados y se producen en enfermedades crónicas que cursan con daño tisular crónico, como la fiebre reumática, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, diabetes, adicción a drogas intravenosas y otras.

La evolución de la infección no tratada conducirá a una fase de latencia, en la que los signos y síntomas desaparecen. En la sífilis latente, las pruebas treponémicas siguen siendo altamente positivas, mientras que en las no treponémicas la positividad disminuye, culminando en una disminución de los títulos de anticuerpos encontrados y, eventualmente, en su negativación. (WHO, 2020; Peeling, 2020).

En la tabla 6 se muestra que el 92,3% (24/26) de los pacientes que curaron tenían títulos por RPR  $\geq 8$  diluciones, resultados que coinciden con el estudio realizado por Leeyaphan et al., 2019 en Tailandia, quienes reportan que pacientes con títulos  $> 16$  por VDRL incrementan la probabilidad de cura serológica, coincidiendo esta variable como factor predictor de curación serológica en pacientes VIH (+). Igualmente, Gonzales (2022) en Cuba reportó que 14,2% (6/42) de los pacientes estudiados seronegativizaron durante el primer año de seguimiento, los que habían presentado títulos significativos o altos al momento del diagnóstico (VDRL/RPR  $\geq 16$ ).

**Tabla 6. Títulos de anticuerpos por RPR al momento del diagnóstico en los pacientes con cura serológica (n=26).**

<b>RPR</b>	<b>No. Pacientes</b>
<b>DR-4</b>	2
<b>8-64</b>	16
<b>&gt;128</b>	8
<b>Total</b>	26

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica

Los resultados de la presente investigación concuerdan con lo reportado en un estudio de predictores de curación serológica postratamiento en pacientes VIH (-) con sífilis primaria en China, de 418 pacientes tratados con BPG y 95,4% de ellos no alérgicos, 136 (32,5%) tenían títulos por TRUST < 1:8 y 282 (67,5%) TRUST > 1:8. Durante el seguimiento la proporción de curación aumentó significativamente, y se asoció con tener títulos basales TRUST > 1:8 (Luo et al., 2021).

Se considera que los títulos de anticuerpos no treponémicos están relacionados con la actividad de la enfermedad (Workowski y Bolan, 2015).

Romanowski et al. reportaron que títulos más bajos (p.ej.  $\leq 8$ ) en la sífilis temprana se asociaron con una mayor probabilidad de serorreversión. Sin embargo, en esta investigación se aprecia que los pacientes con mayor probabilidad de cura serológica tenían títulos más altos, similar a lo reportado por los otros estudios (Sena et al., 2011; Tong et al., 2013).

Un título basal alto significa una respuesta inflamatoria e inmunológica beneficiosa, lo que facilita la eliminación de *T. pallidum* (Salazar et al., 2002). Este estudio fue respaldado por uno anterior (Baker-Zander et al., 1993) que reveló que los conejos inmunizados exhibieron protección parcial contra la infección por *T. pallidum*, por tanto títulos no treponémicos basales más altos pueden indicar una respuesta inflamatoria e inmunitaria beneficiosa.

De los pacientes que curaron, el 38,5% (10/26) seronegativizó en el transcurso de un año, siendo mayor la frecuencia en los pacientes con sífilis primarias (41,6%, 5/12), seguidas de los pacientes con sífilis secundarias (23,1%, 3/13) y sífilis latente (20%, 2/10). Precisamente el estadio primario se asocia positivamente a cura serológica según lo reportado por Luo et al. en China. y Leeyaphan et al., 2019 en Tailandia.

Ren y colaboradores (2020) asoció la sífilis latente con una menor probabilidad de lograr una respuesta serológica ( $p=0,05$ ) y serorreversión ( $p<0,001$ ) en comparación con la sífilis primaria y secundaria.

La seronegativación de la prueba no treponémica (serorreversión) es más común cuando el tratamiento se realiza en estadios más recientes de la infección (sífilis primaria e inicio de sífilis secundaria). La caída de la titulación en respuesta al tratamiento puede ser más lenta en los casos de tratamiento de sífilis tardía (Clement, 2020). Diferentes estudios reconocen que la respuesta de anticuerpos en las pruebas treponémicas puede ser detectada en el 85-90% de los pacientes tratados y curados (Longo et al., 2012).

De manera similar, Aznar et al. plantean que solamente 15-25% de los pacientes tratados correctamente durante los primeros estadios de la enfermedad, negativizan las pruebas treponémicas pasados 2-3 años (Aznar et al., 2007).

En relación a los pacientes con fallas serológicas se puede apreciar que de los 9 (25,7%), 3 (33,4%) tenían diagnóstico de sífilis primaria, 2 (22,2%) sífilis secundaria y 4 (44,4%) sífilis latente, y mostraron títulos por RPR fundamentalmente entre 8 y 64. Los pacientes con falla serológica presentaron títulos iniciales por RPR  $\geq 8$ , excepto 1 de ellos. El 77,8% (7/9) de los pacientes con falla serológica tenían títulos entre 8-64 al momento del diagnóstico (tabla 7).

**Tabla 7. Pacientes con falla serológica según estadio clínico de la sífilis y resultados serológicos iniciales. Tratamiento: Penicilina Benzatínica (n=9)**

Estadio clínico	No. de pacientes con falla serológica	Título por RPR	No. de pacientes con resultado serológico
Sífilis primaria	3	DR-4	1
		8-64	2
		≥128	0
Sífilis secundaria	2	DR-4	0
		8-64	1
		≥128	1
Sífilis latente	4	DR-4	0
		8-64	4
		≥128	0

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica

En pacientes con infección por VIH, la sífilis se manifiesta en muchas ocasiones de manera atípica y con un curso clínico que tiende a ser más severo. Durante la infección por *T. pallidum*, en estos pacientes, la carga viral aumenta y el recuento de linfocitos T CD4 disminuye, teniendo por lo tanto una gran trascendencia epidemiológica y clínica, generando aumento de su morbi-mortalidad (Palacios, 2006), lo cual demuestra que la sífilis aporta en la transmisión y adquisición del VIH (Huamaní y Piere, 2015). Este aporte se explica debido a que la situación inmunoviológica de los pacientes con VIH está alterada, la sífilis aumenta la activación inmunológica y la secreción de citocinas que favorecen la replicación del virus (Palacios et al., 2022).

Dentro de los pacientes con fallas serológicas se constató uno de ellos que cursaba con sífilis primaria y cuyo diagnóstico inicial tuvo un resultado por RPR de 1. Durante su seguimiento posterior al tratamiento por igual técnica no treponémica, los títulos de anticuerpos se incrementaron 2, 4 y 8 a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente, lo cual pudiera ser identificado como posible resistencia a este antimicrobiano. Sin embargo, no se evidencia el desarrollo de manifestaciones clínicas de un secundarismo, con una

evolución clínica favorable. Se trata de un paciente VIH/sida con antecedentes patológicos personales de sífilis anterior pasado 7 años y respuesta celular adecuada con linfocitos CD4+ en sangre >1000 cel/mL., indicador fundamental del estado inmunológico, así como carga viral no detectable, parámetro para monitorizar su respuesta a la terapia antiretroviral.

La mayoría de los pacientes VIH negativos presenta un descenso de los títulos séricos de las pruebas reagínicas hasta la negativización, generalmente al año de un tratamiento eficaz (Goh B, 2005; Golden MR, 2003). En la población con VIH la serología puede tardar hasta 2 años en negativizarse y permanece positiva más frecuentemente que en los individuos seronegativos (Lynn y Lightman, 2004). En el caso de los pacientes VIH/sífilis se puede presentar en el 10% fracaso terapéutico (Kofoel et al., 2006).

Después del uso durante más de 70 años de la penicilina, no se han encontrado resistencias, que hipotéticamente no se produciría por mutaciones simples, sino mediante la adquisición de información genética nueva mediante transferencia horizontal de genes o mediante un proceso de mutaciones múltiples. Se postula la lipoproteína Tp47 como eventual candidata a desarrollar una variante que confiera resistencia a la penicilina mediante su unión a la penicilina y su actividad betalactamasa (Kubanova, 2013).

Estudios realizados en China sobre la asociación entre el fracaso del tratamiento en pacientes con sífilis temprana y mutaciones genéticas de *T. pallidum* relacionadas con la resistencia a la penicilina, se ha encontrado polimorfismo de un solo nucleótido, pero no se encontraron evidencias clínicas de *T. pallidum* resistente a la penicilina (Mi et al., 2023), por lo que se sugiere buscar mecanismos de resistencia a penicilina en aislados de *T. pallidum* en Cuba. Curiosamente, en personas infectadas con VIH y sífilis temprana una dosis única de BPG más doxiciclina logró una mejor respuesta serológica que una dosis única de BPG (Chen et al., 2023).

Un aspecto importante a tener en cuenta cuando un paciente presenta coinfección VIH/Sífilis es el posible impacto que ésta puede ejercer en la situación inmunoviológica del individuo (Cohen, 2006). En caso en que no se observe la disminución de 2 diluciones del RPR a los 12 meses en la sífilis precoz o a los 24 meses en la sífilis tardía, se debe realizar la punción lumbar para descartar posible neurosífilis asintomática. En el caso de la neurosífilis, se aconseja realizar punción lumbar cada 6

meses hasta la normalización de las células en el LCR o la negativización del VDRL. Y como en cualquier ITS de reciente diagnóstico, se debe investigar la presencia de otras ITS. En la presente investigación 7 de los pacientes estudiados se re infectaron durante el periodo de seguimiento. De ellos 5 ya habían curado y 2 habían resultado fallas serológicas. De ellos, 2 se re infectaron a los 6 meses postratamiento y 5 se re infectaron entre 6 y 12 meses, por lo que se decide instaurar nuevamente tratamiento con antimicrobianos, encontrándose en este último grupo los 2 de fallas serológicas. Dos de los pacientes que se re infectaron a los 6 meses mostraron una curva serológica de cura al finalizar el año de vigilancia, o sea, dentro de los primeros 6 meses de postratamiento. En la tabla 8 se muestran las variables clínicas y epidemiológicas de estos pacientes con re infección.

**Tabla 8. Variables clínicas y epidemiológicas en pacientes con re infección (n=7)**

<b>Variable</b>	<b>No. pacientes</b>
Caso sida	4
CD4<200 cel/mL	1
Carga viral detectable	3
Hábitos tóxicos	4
<25 años	1
25-39 años	2
40-45 años	3
≥55 años	1
Sífilis anterior al estudio	4
Diagnóstico previo Síf. 1ria	2
Diagnóstico previo Síf. 2ria	3
Diagnóstico previo Síf. latente	2
Título RPR (8-64)	7

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica



Los títulos de anticuerpos en los pacientes reinfectados se incrementaron entre 2 diluciones (4 veces) a 6 diluciones (64 veces).

Como se aprecia en la tabla lo más notorio en ellos es que predominó ser paciente sida, con cargas virales detectables y antecedentes de sífilis. Esto último refleja la frecuencia de exposición a la adquisición de ITS. No se demostró relación estadísticamente significativamente entre estas variables y la reinfección, por lo que se evidencia que la verdadera relación estuvo basada, en no cumplimiento de las medidas de protección.

Cuando se utilizan de forma sistemática y correcta los preservativos externos de látex, también conocidos como preservativos masculinos, se previene la transmisión sexual de infección por VIH y otras ITS ([http://www.ashasexualhealth.org/pdfs/Male\\_and\\_Female\\_Condoms](http://www.ashasexualhealth.org/pdfs/Male_and_Female_Condoms)).

En las relaciones heterosexuales de estado serológico mixto (es decir, aquellas parejas en las que hay una persona infectada y la otra no infectada), en las que se utilizan preservativos de forma sistemática, las parejas VIH negativas tienen 71% y 80% menos de probabilidades de infectarse con el VIH, en comparación con las personas en relaciones similares en las que no se utilizan preservativos (Weller et al., 2016). Además, los estudios demuestran que el uso sistemático del preservativo reduce el riesgo de otras ITS, como la clamidia, la gonorrea, la hepatitis B, la tricomoniasis (Crosby et al., 2009).

Se ha demostrado que la transmisión de estas ITS asociada a las prácticas sexuales desprotegidas, muchas veces están motivadas por la incidencia de factores como la ingestión de bebidas alcohólicas o de drogas (Fan et al., 2016; Liu et al., 2016). Sin embargo, los estudios muestran que las razones para el uso del preservativo están más relacionadas con el control de la reproducción que con la prevención de enfermedades infecciosas (Bjekic et al., 2014).

González et al demostraron que 60,6% de los pacientes cubanos con sífilis primaria reconoció no hacer uso del condón en todas sus relaciones sexuales (Rodríguez, 2024) similares resultados mostraron García y colaboradores, identificando entre los factores asociados a la coinfección el no uso del preservativo (García et al., 2022). El poco uso del condón en las relaciones sexuales asociado al consumo de numerosas drogas en

HSH, pudiera explicar la mayor transmisión del VIH y sífilis en este grupo de pacientes (Kenyon et al., 2018).

Morales (2019) reportó en pacientes cubanos asociación entre la coinfección VIH/sífilis con la orientación sexual, sospecha de ITS, el antecedente de sífilis anterior y carga viral mayor a mil copias.

Un aumento posterior de los títulos plantea el diagnóstico diferencial entre recidiva o reinfección y, en cualquier caso, estaría indicado tratar de nuevo al paciente (Nandwani y Fisher, 2006).

El seguimiento tras el tratamiento de un episodio de sífilis debe incluir una determinación serológica trimestral durante el primer año hasta la negativización o estabilización, por debajo de 4 veces el valor basal, de los títulos serológicos. Paradójicamente, el uso del tratamiento antirretroviral se ha descrito como posible causa del incremento de las conductas de riesgo (sexo anal desprotegido) por disminución de percepción de riesgo de transmisión o adquisición del VIH con cargas virales indetectables, objetivándose disminución del uso del preservativo y en consecuencia un aumento de casos de ITS (Katz et al., 2002).

Aunque no se demostró asociación directa estadísticamente de la cura serológica con las variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio estudiadas, lo que puede estar dado por el tamaño muestral (ver tabla 9), se aprecia que la cura predominó en pacientes tratados con penicilina Benzatínica, que mostraron conteo de CD4  $\geq 350$  cel/mm<sup>3</sup>, con edades comprendidas entre 25-55 años, y diagnósticos de sífilis primaria y secundaria al inicio del estudio con títulos por RPR  $\geq 8$ .

**Tabla 9. Relación de variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio con el progreso a cura serológica (n=26).**

VARIABLES	(%)	OR (IC 95%)	P
PENICILINA G BENZATÍNICA	80,7	-	-
PENICILINA RAPILENTA	3,8	-	-
DOXICICLINA	15,3	-	-
CD4 (200-349)	30,7	3,556 (0,379-33,381)	0,391
CD4(<200)	0	-	-
CD4(≥350)	73	1,357 (0,265-6,958)	0,694
APP	26,9	1,289 (0,214-7,759)	1,000
EDAD <25	7,6	-	-
EDAD 25-39	38,4	2,188 (0,377-12,701)	0,450
EDAD 40-55	30,7	0,356 (0,075-1,686)	0,243
EDAD >55	23	1,050 (0,171-6,462)	1,000
SÍFILIS ANTERIOR	38,4	0,500 (0,108-2,318)	0,451
SÍFILIS PRIMARIA	34,6	1,059 (0,213-5,267)	1,000
SÍFILIS SECUNDARIA	42,3	2,567 (0,444-14,822)	0,431
SÍFILIS LATENTE	23	0,375 (0,076-1,858)	0,393
RPR DR-4	7,6	0,667 (0,053-8,372)	1,000
RPR 8-64	61,5	0,457 (0,079-2,654)	0,450
RPR ≥128	30,7	3,556 (0,379-33,381)	0,391
CASO SIDA	30,7	0,356 (0,075-1,686)	0,243

Fuente: Historia clínica y encuesta clínico-epidemiológica

Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura, refieren asociación con títulos por prueba no treponémicas superiores a 8 ó 16, pacientes que cursaban por estadio de sífilis primaria o secundaria y tenían buena respuesta celular (Luo et al., 2021).

En un análisis bivariado, la curación serológica se asoció con títulos de prueba no treponémicas  $>16$  ( $p=0,018$ ), y un recuento de células CD4  $>200$  cel/mm<sup>3</sup> en los 6 meses previos al tratamiento ( $p=0,016$ ), solo 12,3% de los pacientes lograron la serorreversión a los 12 meses del tratamiento (Leeyaphan et al., 2019).

Dentro de los predictores de curación serológica después del tratamiento en pacientes con sífilis temprana, se muestra que la tasa de curación varía según el estadio de la sífilis. Todos los pacientes con sífilis primaria (6/6) tuvieron una curación serológica dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento. Además 122 (76,7%) pacientes con sífilis secundaria tuvieron una curación serológica a los 6 meses, cifra que aumentó a 154 (97,4%) a los 12 meses. De manera similar 11 (78,6%) pacientes con sífilis latente temprana tuvieron una curación serológica a los 6 meses y otros 2 (14,3%) progresaron a una curación serológica a los 12 meses, con un total de 13 (92,9%) pacientes (Leeyaphan et al., 2019).

Seña et al. (2015) asociaron la curación serológica principalmente con una edad más joven, títulos no treponémicos basales más altos y una etapa más temprana de la sífilis. La relación entre cura serológica y el estado de VIH fue inconsistente entre los pacientes infectados por VIH, el recuento de CD4 y la carga viral de VIH no se asociaron con la curación serológica.

No hay una prueba de curación de la sífilis que sea definitiva. La evolución correcta se define como la desaparición de los síntomas y la disminución de los títulos de los anticuerpos no treponémicos en 2 diluciones. Se aconseja realizar un control clínico a los 10-14 días para objetivar la desaparición de los síntomas en pacientes con sífilis primaria y secundaria, y realizar controles serológicos en todo paciente diagnosticado de sífilis. La frecuencia varía según el diagnóstico y el seroestatus (GESIDA, 2018).

A los pacientes VIH negativos, en la sífilis precoz se aconseja realizar controles serológicos a los 6 y 12 meses y en la sífilis tardía a los 6, 12 y 24 meses. A los pacientes VIH positivos, se aconseja realizar controles a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses, tanto en la sífilis precoz como en la tardía. En caso en que no se observe la disminución de 2

diluciones del RPR a los 12 meses en la sífilis precoz o a los 24 meses en la sífilis tardía, se debe realizar la punción lumbar para descartar posible neurosífilis asintomática. En el caso de la neurosífilis, se aconseja realizar punción lumbar cada 6 meses hasta la normalización de las células en el LCR o la negativización del VDRL. Y como en cualquier ITS de reciente diagnóstico, se debe investigar la presencia de otras ITS.

Al relacionar la falla serológica con las diferentes variables tampoco se encontró asociación estadística (ver tabla 10). Esta se presentó principalmente en los pacientes tratados con penicilina G Benzatínica, conteo CD4  $\geq$ 350 cel/mL, edades comprendidas entre 40-55 años, con antecedentes patológicos personales de sífilis anterior, con diagnóstico actual de sífilis latente, que mostraron títulos por RPR entre 8-64, y en aquellos pacientes con diagnóstico de SIDA.

**Tabla 10. Relación de variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio con falla serológica en los pacientes en estudio (n=9).**

VARIABLE	%	OR (IC 95%)	P
PENICILINA G BENZATÍNICA	100	-	-
PENICILINA RAPILENTA	-	-	-
DOXICICLINA	-	-	-
CD4 (200-349)	11,1	0,281 (0,030-2,640)	0,391
CD4(<200)	22,2	-	---
CD4( $\geq$ 350)	66,6	0,737 (0,144-3,778)	0,694
APP	22,2	0,776 (0,129-4,666)	1,000
EDAD <25	-	-	-
EDAD 25-39	22,2	0,457 (0,079-2,654)	0,450
EDAD 40-55	55,5	2,813 (0,593-13,336)	0,243
EDAD >55	22,2	0,952 (0,155-5,861)	1,000
SÍFILIS ANTERIOR	55,5	2,000 (0,431-9,273)	0,451

SÍFILIS PRIMARIA	33,3	0,944 (0,190-4,698)	1,000
SÍFILIS SECUNDARIA	22,2	0,390 (0,067-2,250)	0,431
SÍFILIS LATENTE	44,4	2,667 (0,538-13,212)	0,393
SÍFILIS TERCIARIA	-	-	---
RPR DR-4	11,1	1,500 (0,119-18,836)	1,000
RPR 8-64	77,7	2,188 (0,377-12,701)	0,450
RPR ≥128	11,1	0,281 (0,030-2,640)	0,391
CASO SIDA	55,5	2,813 (0,593-13,336)	0,243
CARGA VIRAL	22,2	0,643 (0,109-3,806)	1,000
HABITOS TOXICOS	44,4	2,667 (0,538-13,212)	0,393

En algunos pacientes tratados en etapas latentes o tardías, los anticuerpos no treponémicos pueden persistir a bajos títulos durante un largo periodo, a veces de por vida; esto se conoce como la reacción de serorresistencia (Hook, 1992; Fiumara et al., 2014; Ghanem, 2011); ello no significa necesariamente un fracaso terapéutico (Larsen et al., 1995). Existen pacientes que no han recibido terapia y pueden hacerse espontáneamente negativos después de varios años (Ratnam, 2005) debido a la curva descendente que experimentan naturalmente los títulos de anticuerpos en las fases tardías de la enfermedad (Sanguineti-Díaz y Rodríguez, 2004).

La persistencia de resultados reactivos en pruebas no treponémicas después del tratamiento adecuado y con caída previa de la titulación en al menos dos diluciones, cuando es descartada una nueva exposición de riesgo durante el período analizado, se llama “cicatriz serológica” y no caracteriza falla terapéutica. Es importante observar esos criterios porque títulos bajos no necesariamente reflejan cicatriz serológica (WHO, 2013; Peeling et al., 2020, Hook, 2020).

En la población con infección por VIH la serología puede tardar hasta 2 años en negativizarse y permanecer positiva más frecuentemente que en los individuos seronegativos (Lynn y Lightman, 2004).

Según reportes de la literatura sobre la respuesta serológica después del tratamiento en pacientes con coinfección VIH/sífilis (Ghanem et al., 2008), se informa que un recuento de células CD4 < 200 cél.mm<sup>3</sup> se asocia con un mayor riesgo de fracaso serológico y que el uso de terapia antiretroviral se asocia con una reducción del 60% en la tasa de fracaso serológico (Jinno et al., 2013). Sin embargo, otros estudios no encontraron asociación entre el recuento de CD4, la carga viral del VIH o terapia antiretroviral entre los participantes con infección por VIH (Malone et al., 1995; Tittes, 2013; Wu, 2014; Yang, 2014).

En estudios realizados por Luo y colaboradores en China, se observó una menor probabilidad de fracaso del tratamiento en los pacientes que siempre usaron preservativos en los últimos 6 meses, en comparación con los participantes que nunca los usaron. El análisis reveló que el estadio de la sífilis, secundaria vs. primaria, el estado de VIH y la frecuencia del uso del condón se asoció significativamente con el fracaso serológico y la reinfección. La coinfección con VIH se asoció con un aumento de tres veces las probabilidades de fracaso del tratamiento o reinfección (Luo et al., 2021).

La sífilis ha tenido un impacto negativo en personas VIH positivas porque está relacionada con el incremento de la carga viral y la disminución de los CD4 (Rasmussen et al., 2015).

Otra problemática que deben enfrentar los clínicos y los dermatólogos en los pacientes VIH positivos coinfectados con sífilis, es que una vez tratada esta enfermedad aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan fracaso terapéutico, aunque la caída de los CD4 se revierta (Kofoed et al., 2006).

Fronhlich et al., durante el seguimiento de la respuesta serológica en pacientes coinfectados con VIH y sífilis, tratados con los antimicrobianos recomendados, encontraron que en la etapa secundaria o latente es más lenta la serorreversión que en la sífilis primaria. Además, en los pacientes con niveles de CD4 por debajo de 500 cel/ml la seroconversión es más lenta que en los no VIH (Fronhlich et al., 2012).

## **V CONCLUSIONES**

1-Se constata la cura serológica a sífilis en los pacientes seropositivos al VIH fundamentalmente durante los primeros 3-6 meses postratamiento con los antimicrobianos de elección, lo que avala la efectividad del tratamiento y contribuye al control de la enfermedad.

2-La falla serológica al tratamiento de la sífilis, aunque se presenta con una frecuencia permisible, sugiere la evaluación clínica y serológica del LCR de los pacientes para la detección temprana de neurosífilis.

3-La seronegativización serológica de los anticuerpos no treponémicos durante el primer año postratamiento se ve favorecida por el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en sus etapas más tempranas.

4-La cura o falla del tratamiento de la sífilis, aunque no quedó demostrado estadísticamente en este estudio, está influenciada por variables clínicas y epidemiológicas del paciente que se deben tener en cuenta por el médico de asistencia como predictores de las mismas.



## **VI RECOMENDACIONES**

1- Explorar en extractos de ADN de *Treponema pallidum* obtenidos de muestras clínicas humanas mecanismos moleculares de resistencias a las penicilinas

2-Sugerir al personal médico vinculado directamente al diagnóstico y seguimiento de pacientes seropositivos al VIH con sífilis, en los que se demuestre falla serológica postratamiento y evolución clínica favorable, la evaluación serológica de LCR en búsqueda de neurosífilis asintomática.

## VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addetia A, LinMJ, PhungQ, XieH, HuangM-L, CiccareseG, DalContel,CusiniM, DragoF, GiacaniL, Greninger AL.Estimation of full-length TprK diversity in *Treponema pallidum* subsp.pallidum.mBio. 2020 11:e02726-20.<https://doi.org/10.1128/mBio.02726-20>.
- AIDS Study Group (GESIDA), National AIDS Plan, STI Study group of the SEIMC (GEITS), Spanish Group for the Investigation of Sexual Transmission Diseases of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology, The Spanish Society for Pediatric Infectious (SEIP). Consensus document on the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases in adults, children and adolescents. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36:576–85.
- Akins, B., P. Bret, M. Monalisa, M. Norgard y J. Radolf. Lipid Modification of the 17-kilodalton Membrane Immunogen of *Treponema pallidum*. Determines macrophage activation as well as Amphiphilicity. *Infection and Immunity*. 1993,12(2)1012..
- Álvarez, I. *Treponema pallidum* en pacientes con sífilis temprana. *Rev Per de Ginec y Obst*. 2018., 15 (3): 45-52.
- Álvarez, R. I. Interpretation of diagnostic tests for syphilis in pregnant women. *Rev. Peru. Ginecol. obstet*. 2018, 64 (3):8.
- Ganesan A , Mesner O,. Okulicz J F , O'Bryan T,. Deiss RG, Lalani T, Whitman T J. ,. Weintrob A C , Macalino G, Agan B K.; Infectious Disease Clinical Research Program HIV/STI Working Group a Single Dose of Benzathine Penicillin G is as effective as Multiple Doses of Benzathine.penicillin G or the treatment of HIV- infected persons with early syphilis.*Clin Infect. Dis*.2015 Feb15;60(4):653-60. Doi:10.1093/cid/ciu888.
- Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Alvarez A, Armegol P, Barberá MJ.The Herxheimer reaction in syphilis: Could molecular typing help to understand it better? *J Eur Acad Dermatol. Venereol*.2018 Oct; 32(10):1791-1795.doi:10.1111/jdv.15078.Epub 2018 Jun.
- Arrol T.W., Centurión-Lara A., Lukehart S.A. and Van Voorhis W. C.: T-cell responses to *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum* antigens during the course of experimental syphilis infection,*Infect Immun*, 1999; 67(9): 4757-4763.
- Aznar J, Blanco M, Lepe J, Otero L, Vázquez F. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Clínica. Diagnóstico Microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones. 2007. p 14-16.

- Baker-Zander SA, Shaffer JM, Lukehart SA. VDRL antibodies enhance phagocytosis of *Treponema pallidum* by macrophages. *J Infect Dis.* 1993; 167(5):1100–5. <https://doi.org/10.1093/infdis/167.5.1100> PMID: 8486943.
- Beale, M. A., M. Marks, S. K. Sahi, L. C. Tantaló, A. V. Nori, P. French, S. A. Lukehart, C. M. Marra y N. R. Thomson.. Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages. *Nature Commun.* 2019; 3255(10):19-22.
- Berdasquera D, Lazo MA, Galindo BM Gala A. Sífilis pasado y presente. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2004; 42(2): 1-4.
- Bermejo A et al.. Sífilis Secundaria, 590 dilemas resueltos. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2021, 48(1): 21-28.
- Bjekić M, Šipetić S. Skin Diseases and Sexually Transmitted Infections among Patients with HIV infection/AIDS referred at the City Institute for Skin and Venereal Diseases in Belgrade: a Case Series of 38 Patients. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology* 2013; 5 (3): 125-130
- Bjekić M, Marković, Šipetić S. Clinical manifestations of primary syphilis in homosexual men. *braz j infect dis.* 2012; 16(4):387–389
- Bermejo A, Leiro V. Sífilis .El desafío permanente. *Dermatol.Argent.*2011; 17(2):156-159.
- Blank LJ, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Ghanem KG. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect* 2011; 87:9–16.
- Blocker M, Levine W, St Louis M. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *SexTransm Dis.* 2000; 27: 53-9.
- Botham SJ, Ressler KA, Maywood P, Hope KG, Bourne CP, Conaty SJ, et al. Men who have sex with men, infectious syphilis and HIV coinfection in inner Sydney: Results of enhanced surveillance. *Sex Health.* 2013; 10:291–8.
- Bouis D.A., Popova T.G., Takashima A. and Norgard M.V.: Dendritic cells phagocytose and are activated by *Treponema pallidum*. *Infect Immun.* 2001 Jan; 69(1):518-28.[doi:10.1128/IAI.69.1.518-528.2001](https://doi.org/10.1128/IAI.69.1.518-528.2001).

- Bourgeois, G., P. Grange, C. Saint-Pastou y C. Terrier. Azithromycin Resistance in *Treponema Pallidum* in Reunion Island: a cross-sectional study. *Ann dermtg et de venerg.* 2020, 13(2):3055.
- Brown, D., y J. Frank . Diagnosis and management of syphilis. *American Family Physician.* 2003. 5(2): 83-90
- Bruisten S, Cairo I, Fennema H. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin. Microbiol.* 2001; 39: 601–05.
- Cáceres. 2018. Situación epidemiológica de Sífilis. Chile,. *Rev Chilena Infectol;* 2016 35(3):284-296.
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed). Autorización de Comercialización de Diagnosticadores. La Habana: CECMED. 2020 [acceso 07/10/2020]. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/registro/diagnosticadores>.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Uso de metanfetamina y conductas de riesgo de VIH entre hombres heterosexuales - resultados preliminares de cinco condados del norte de California, diciembre de 2001 a noviembre de 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 273.
- Chen K-H, Sun H-Y, Chen C-H, Chuang Y-C, Huang Y-S, Liu W-D, et al. Higher serologic responses of early syphilis to single-dose benzathine penicillin G plus doxycycline versus single-dose benzathine penicillin G alone among people with HIV. *Clin Infect Dis.* 2023. [https:// doi. org/ 10. 1093/ cid/ ciad5 08](https://doi.org/10.1093/cid/ciad508).
- Cherneskie, T., M. Augenbraun, S. Blank, A. Dunn y M. Friedenber.. Revisión y Actualización del Diagnóstico y Manejo de la Infección por Sífilis. *MMWR.* 2002; 51 (6): 2.
- Clement M, Okeke N, Hicks C. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA.* 2014 Nov 12;312(18):1905-17.doi: 10.1001/jama.2014.13259.
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Jun 17]; 312(18):1905-17. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
- Cohen MS. When people with HIV get syphilis: triple jeopardy. *Sex Transm Dis.* 2006;33:149-50
- Crosby RA, Charnigo RA, Weathers C, Caliendo AM, Shrier LA. Condom effectiveness against non-viral sexually transmitted infections: a prospective study using electronic daily

diaries. *Sex Transm Infect* 2012; 88:484–9. PMID:23002192 <https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-050618>

- Day, S. y K. Gedela.. Are post-treatment follow-up visits at 1 and 2 months necessary in patients treated for early syphilis? *Sex Transm Infect*. 2009; 180(85):561.
- de Suso, M. T. G., Martínez-Sanz, J., Gi-Redondo, R., & Rodríguez-Zapata, M. Infecciones por treponemas. Sífilis. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2018; 12(59), 3435-3446.
- Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (marzo 2017). Grupo de expertos del Grupo de Estudio de SIDA de la SEIMC (GESIDA), Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Grupo de Estudio de ITS de la SEIMC (GEITS), Grupo Español para la Investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad
- dos Santos W, Seколи S, Padoin S. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2016; 24: e2832
- Dunlop EM, Al-Egaily SS, Houang ET. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis. *JAMA* 1979;241:2538e40.
- Edmondson, D. G. y S.J. Norris.. Cultivo in vitro de la espiroqueta de la sífilis *Treponema pallidum* . *Prot Act.*, 2021, 5 (1): 44.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Syphilis and congenital syphilis in Europe: A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Sweden: ECDC; 2019 [acceso 02/12/2020]. Disponible en: experimental syphilis infection, *Infect Immun*, 1999; 67(9):4757-4763.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2023. <file:///C:/Users/Dr/Desktop/Tesis%2024/arti.%20por%20objetivos/Art.%20import/syphilis-annual-epidemiological-report-2021.pdf>
- Fan W, Lu R, Wu G, Yousuf MA, Feng L, Li X, Xiao Y, Shao Y, Ruan Y. Alcohol drinking and HIV-related risk among men who have sex with men in Chongqing, China. 2016; 50:1-7. doi: 10.1016/j.alcohol.2015.09.004.
- Fan W, Lu R, Wu G, Yousuf MA, Feng L, Li X, Xiao Y, Shao Y, Ruan Y. Alcohol drinking and HIV-related risk among men who have sex with men in Chongqing, China. 2016; 50:1-7. doi: 10.1016/j.alcohol.2015.09.004.

- Fiumara N. Serologic responses to treatment of 128 patients with late latent syphilis. *Sex Transm Dis.* 1979 Oct-Dec;6(4):243-6.
- Forrestel, A.K., C.L. Kovarik y K. A. Katz. Sexually Acquired Syphilis. Part 2: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *J American Acad of Derm.* 2019, 82(1):1-14.
- Fröhlich D, Graf N, Lauten S, Weber R, Bosshard P. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis.* 2012 Dec 15; 55(12):1615–22. <https://doi.org/10.1093/cid/cis757>
- Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis.* 2013;13: 605. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-605>
- Ganesan A, Mesner O, Okulicz JF, O'Bryan T, Deiss RG, Lalani T, et al. A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(4):653–60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu888>
- García M Victorio C Garrido D Garrido M, Factores asociados a la coinfección VIH-sífilis *Rev. Cubana Med. Mil,* 2022; 51(3):e02201971.
- Garcia A, De Souza V. Prevalence and risk factors of syphilis and human immunodeficiency virus co-infection at a university hospital in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51(6):813-818. [Fecha de consulta: 27 de marzo 2019]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822018000600813](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000600813)
- Ghanem K, Workowski K. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec; 53(suppl 3):S110-28. doi:10.1093/cid/cir701.
- Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect.* 2007;83:97–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943224>
- Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:E45–9.
- Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):258–65

- Giannou FK, Tsiara CG, Nikolopoulos GK, et al. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission: a systematic review and meta-analysis of studies on HIV serodiscordant couples. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016; 16:489–99. PMID:26488070 <https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1102635>
- Goh B. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005; 81:448-52.
- Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA.* 2003; 290:1510-4.
- Gong HZ, Li J, Zheng HY. El resultado del tratamiento y predictors de la respuesta serológica en la sífilis en un centro de infecciones de transmisión sexual, China. *Revista Internacional de ETS SiDA.* 2022;33(6):55-583.doi:10.1177/09564624221086471
- Gonzales, LC. Respuesta de anticuerpos treponémicos y no treponémicos en el diagnóstico y seguimiento post tratamiento de la sífilis. (IPK. Cuba, 2020-junio 2022). Trabajo de Diploma. 2020.
- Haake D.A.: Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis, *Microbiol*, 2000; 146(Pt7):1491-1504.
- Haynes, A.M., M. Fernandez, E. Romeis, O. Mitjà, K.A. Konda, K. Silver S.K.Vargas, et al.. Transcriptional and immunological analysis of the putative outer membrane protein and vaccine candidate TprL of *Treponema pallidum*. *PLoS Neg.* 2021;15 (1): 12-88. .
- Hook E, Marra C. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992 Apr 16; 326(16):1060-9.
- Hook EW. Syphilis. *Lancet.* 2017 Apr [cited 2020 Jul 1]; 389(10078):1550-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4)
- <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphiliseurope-review-epidemiological-trends-2007-2018>.
- <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geits/pcientifica/documentos/geits-dc-ITS-201703.pdf>
- <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stis-surveillance-2015/en/> Last accessed 20 Sept 2018.
- Pipitò et al. A case of syphilis associated with immune reconstitution inflammatory syndrome and review of the literature. *AIDS Research and Therapy* ,2023; 20:28 <https://doi.org/10.1186/s12981-023-00522-2>
- Huamaní V, Piere PJ. Frecuencia del fenómeno de prozona en la detección rápida de reagentes plasmáticos (RPR) en pacientes coinfectados con VIH y sífilis. *Hospital*

Nacional Dos de Mayo, diciembre 2014–marzo 2015. [Tesis para optar por el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015 [acceso: 15/01/2022]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/4390>

- Huh, H., J. Chung, S. Park y S. Chae. Comparison of Automated Treponemal and Nontreponemal Test Algorithms as First-Line Syphilis Screening Assays. *Ann of Labor Medic.* 2016, 14(5):23-27.
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. *Bull World Health Organ.* 1972; 47:1e68.
- Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014; 28:1581–93.
- Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35:574---88.
  - Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:605.
- Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Heal J Public Heal.* 2002;9292:388–94
- Kenyon C, Wouters K, Platteau T, Buyze J, Florence E. Increases in condom less chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, Belgium. *AIDS Res Ther.* 2018. 15(1):14.
- Kingston, M., P. French, S. Higgins, O. McQuillan, A. Sukthankar y C. Scott .. UK national guidelines on the management of syphilis. *Intern J STD AIDS.* 2016, 27 (6):421-46.
- Klausner JD, Zetola NM, Engelman J, Jensen TP. Syphilis in the United States: An update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:1091–102.
- Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, et al. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sexually Transmitted Diseases* 2006; 33(3):143-8. //
- Kojima, N. y J. D. Klausner. An update on the global epidemiology of syphilis. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2018, 18(5)24–38.



- Koss CA, Dunne EF, Warner L. A systematic review of epidemiologic studies assessing condom use and risk of syphilis. *Sex Transm Dis* 2009; 36:401–5. PMID:19455075 <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181a396eb>
- Kubanova AA, Kubanov AA, Frigo NV, Volkov IA, Rotanov S, Suvorova AA. First experience of molecular typing and determining the antibiotic resistance of syphilis pathogen *Treponema pallidum* in the Russian Federation. *Vestn Dermatol Venerol*. 2013; 3:34-6.
- Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006.; 19(1):29-49.
- Larsen S, Steiner B, Rudolph A. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995; 8(1):1-21.
- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:1-21.
- Lasagabaster, O.M y L. Otero.. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019, 37(6):398-404.
- Leeyaphan C, Punyaratabandhu P, Jiamton S, Junsuwan N, Chirachanakul P, Chanyachailert P, et al. Predictors of serological cure after treatment in patients with early syphilis: A retrospective observational study in Thailand. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019; 85:235..
- Lewinski M.A., Miller J.N., Lovett M.A. and Blanco D.R.: Correlation of immunity in experimental syphilis with serum-mediated aggregation of *Treponema pallidum* rare outer membrane proteins, *Infect Immun*, 1999; 67(7): 3631-3636
- Luo Z, DingY, Yuan J, Tian L, ZhangL, Wu Q, et al. (2021) Predictors of serological cure after penicillin therapy in HIV-negative patients with early syphilis in Shenzhen, China. *PLoS ONE* 16(1): e0245812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245812>
- Lin, L.R., W. Liu, X. Z. Zhu., Y. Y. Chen, Z. X. Gao, K. Gao, et al. *Treponema pallidum* promotes macrophage polarization and activates the NLRP3 inflammasome pathway to induce interleukin-1 $\beta$  production. *BMC Immunol*. . 2018, 19(1):28
- Liu Y, Ruan Y, Strauss S, Yin L, Liu H, Amico KR et al. Alcohol misuse, risky sexual behaviors, and HIV or syphilis infections among Chinese men who have sex with men. *Drug Alcohol Depend*. 2016; 168: 239–246.
- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 18e. McGraw-Hill Interamericana editores, S.A. de C.V.: México; 2012.

- Luo et al. Factors associated with syphilis treatment failure and reinfection: a longitudinal cohort study in Shenzhen, China *BMC Infectious Diseases* .2017; 17:620
- Luo Z, DingY, Yuan J, Tian L, ZhangL, Wu Q, et al.Predictors of serological cure after penicillin therapy in HIV-negative patients with early syphilis in Shenzhen, China. *PLoS ONE*. . 2021; 16(1): e0245812.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245812>
- Luo, Y., Y. Xie y Y. Xiao ..Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Front.Cell.Infect.Microbiol.* 2021, 57(10):8-6.
- Arando Lasagabaster, L. Otero Guerra / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(6):398–404
- GuerrabLuo, Z., Y. Ding, J. Yuan, Q. Wu, L. Tian, L. Zhang, B. Li y J. Mou. Predictors of Seronegative Conversion After Centralized Management of Syphilis Patients in Shenzhen, China. *Front. Public Health* 2021, 10 (9):21-25.
- Luo,Y., Y. Xie Y. Xiao.. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Front.Cell.Infect.Microbiol.* 2021, 389(10):48-57
- Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:456-66
- Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2017;4:456–66. Elsevier. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01061-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01061-8)
- Luo Y, Xie Y and Xiao Y,Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects.*Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021 10:574806.doi: 10.3389/fcimb.2020.574806
- Liu D, He S-M, Zhu X-Z, Liu L-L, Lin L-R, Niu J-J and Yang T-C (2021) Molecular Characterization Based on MLST and ECDC Typing Schemes and Antibiotic Resistance Analyses of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in Xiamen, China. *Front.Cell.Infect.Microbiol.*10:618747. doi: 10.3389/fcimb.2020.618747
- M. Arando Lasagabaster, L. Otero Guerra / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(6):398–404
- M. García-Legaz Martínez, P. Hernández-Bel, J. Magdaleno-Tapia ,A. Martínez-Doménech, D. Navalpotro, V. Alegre-de Miquel y A. Pérez-Ferriols. Utilidad de las nuevas pruebas treponémicas automatizadas en el diagnóstico de la sífilis precoz. A propósito de 15 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.01.013>

- Mi HF, Shen X, Chen XQ, Zhang XL, Ke WJ, Xiao Y. Association between treatment failure in patients with early syphilis and penicillin resistance-related gene mutations of *Treponema pallidum*: protocol for a multicentre nested case-control study. *Front Med.* (2023) 10:1131921. doi: 10.3389/fmed.2023.1131921
- Maider Arando, Martí Vall-Mayans y M.<sup>a</sup> Jesús Barberá. Cómo interpretar las serologías ante una sospecha de lúes. *FMC.* 2018; 25 (1): 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2017.01.010>
- Malone JL, Wallace MR, Hendrick BB, LaRocco A Jr, Tonon E, Brodine SK, et al. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: Evidence for frequent serologic relapse after therapy. *Am J Med.* 1995; 99(1):55–63.
- Miller MR, Miller KA, Bian J, James ME, Zhang S, Lynch MJ, et al. Spirochaete flagella hook proteins self-catalyse a lysinoalanine covalent crosslink for motility. *Nat Microbiol.* 2016;1(10):16134
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da sífilis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2020 out 26]. Disponible em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>.
- MINSAP. (Noviembre 2022). Anuario estadístico de salud 2021. <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022>.
- MINSAP. Anuario estadístico 2015. Version electrónica. 2016.
- MINSAP. Anuario estadístico de salud 2022. Cuba: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud
- MINSAP. Anuario estadístico de salud 2023. Cuba: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud.
- Mischler-Gornostaeva K., M. Glatz, J. Fehr, P. Bosshard. Clinical presentation and serological diagnosis of syphilis reinfection in men living with HIV: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect.* 2022, 98 (5):341-345.
- Monforte Cirac ML, Cebollada Sánchez R, Martín Fortea MP, Lambán Ibor E, Adiego Monforte G. Sífilis en el sector sanitario de Calatayud (Zaragoza): estudio descriptivo 2013-2017. *Rev Esp Salud Pública.* 2019; 93: 2 de diciembre e201912093.

- Mora Y, Mago H, Díaz I, Coinfección VIH-sífilis en pacientes con diagnóstico reciente de infección por virus de inmunodeficiencia humana, octubre 2018 - mayo 2019. Bol Venez Infectol 2019.; Vol. 30 - N° 2.
- Morales M, "Coinfección por *Treponema pallidum* y el virus de inmunodeficiencia humana en pacientes atendidos en el Instituto Pedro Kourí (Junio-Julio/2018)" Tesis presentada en opción por el título de Máster en Bacteriología Micología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" Centro de Investigaciones, Diagnóstico y Referencia Departamento de Bacteriología-Micología. 2018
- Nandwani R, Fisher M, standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults on behalf of the MSSVD HIV Special Interest Group. Int j STD AIDS 2006;17:588-93 Clinical. Disponible en: [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Noda A.A, N. Matos, O. Blanco, I. Rodríguez, L. Stamm.. First Report of the 23S rRNA Gene A2058G Point Mutation Associated With Macrolide Resistance in *Treponema pallidum* From Syphilis Patients in Cuba. Sex Transm Dis. 2016, 43(5):4332.
- Noda, A. A., L. Grillová, R. Lienhard, O. Blanco, I. Rodríguez y D. Šmajš. Bejel in Cuba: molecular identification of *Treponema pallidum* subsp. endemicum in patients diagnosed with venereal syphilis. Clin. Microbiol. Infect. 2018; 24(11): 1210e1-1210e5.
- Noda, A. A. Detección, caracterización molecular y resistencia a antimicrobianos de *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* en Cuba. 2012-2017. Tesis presentada en opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias de la Salud. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" Centro de Investigaciones, Diagnóstico y Referencia Departamento de Bacteriología-Micología. 2019
- Noda, A.A., I. Rodríguez y D. Šmajš. Genotyping of *Treponema pallidum* in Cuba (2018–2019): Increased Circulation of Recombinant Genotype and No New *Treponema pallidum* Subspec. Endemicum. Infection Among Syphilis Patients. Sex. Transmitt. Dis. 2020., 47(10): 39-41.
- Noda, A.A., I. Rodríguez y D. Šmajš. 2020. Genotyping of *Treponema pallidum* in Cuba (2018–2019): Increased Circulation of Recombinant Genotype and No New *Treponema pallidum* Subspecies endemicum Infection Among Syphilis Patients. Sex. Transm. Dis. 47(10): e39-e41.
- Noda, A.A., I. Rodríguez, L. Grillova, P. P. Bosshard y R. Lienhard. 2019. Accuracy of PCR and serological testing for the diagnosis of primary syphilis: Both tests are necessary. Int. J. STD. AIDS. 30(11): 1087–1094.

- Norris, S.J., B.J. Paster, A. Moter y U. B. Göbel.. The Genus *Treponema*. The Prokaryotes. 2006; 14(7):211-234.
- Norris, S.J., D. L. Cox y A.G Weinstock. Biology of *Treponema pallidum* correlation of functional activities with genome sequence data. J Mol Microbiol Biotechnol. . 2001 3(1):37-62.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA).Pautas para la Vigilancia de Infecciones de Transmisión Sexual 2013. Disponible en: [http://www.who.int/hiv/pub/sti/en/cds\\_csr\\_edc\\_99\\_3sp.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/sti/en/cds_csr_edc_99_3sp.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud. 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, D. C.: OPS; 2015 [acceso 02/12/2020]. Disponible en: <http://iris.paho.org/handle/10665.2/7707>
- Osbak K., A. Tsoumanis, I. De Baetselier .Role of IgM testing in the diagnosis and post-treatment follow-up of syphilis: a prospective cohort study. BMJ. . 2020;10(8): 35-38.
- Osbak, K. K., A. Tsoumanis, I. Baetselier, M. V. Esbroek, H. Smet, C. Kenyon y T. Crucitti.. Role of IgM testing in the diagnosis and post- treatment follow- up of syphilis: a prospective cohort study. BMJ. 2020; 36(10):11-36.
- Osman, M., H. Beka , O. Evlice , S. Çiftçi , F. Keskin, S. Başaran, B. Akgül, H. Eraksoy y A. Ağaçfidan. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. Rev Argent Microbiol. .2020; 52(4):266-271.
- Otero, L. y F. Vázquez. Diagnóstico molecular de la sífilis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020., 38(1):7-11.
- P.J. Rodríguez –Valdés, A.Espino-Barros-Palau:Coriorretinitis placoide sifilítica aguda; Rev Mex Oftalmol. 2022; 96(2):98-102.
- Palacios Muñoz R, de la Fuente Aguado J, Murillas Angoiti J, Nogueira Coito JM, Santos González J. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2006 [acceso: 15/01/2022]; 24(Supl.2):34-9. Disponible en: <https://medes.com/publication/25079>
- Palacios R, De la Fuente J. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia Humana. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2006; 24 (2): 34-39. [Fecha de consulta: 12 junio 2018] Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-sifilis-e-infeccion-por-el-13096048>.

- Palacios R, Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Berenguer J, Rivas P, et al. Influence of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell count in HIV-infected patients [Abstract 804]. 13th CROI. 2006 Denver (Colorado), 5-8 February
- Papparizos, V., A. Tsimpidakis, E. Nicolaidou, E. Daskalakis, E. Papparizou, V. Vasalou, G. Vrioni y D. Rigopoulo. Duration of anti-treponemal immunoglobulin M seroreversion after successful syphilis treatment in HIV-positive and -negative patients. *International J of STD & AIDS*. . 2021; 32(6): 523–527
- Park et al.. Performance of treponemal tests for the diagnosis of sphyllis. *Clin Infect Dis*. March; 2019, 68(6): 913-918. doi:10.1093/cid/ciy558.
- Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, Brown J, Rubin S, Braxton J, et al. A case–control study of syphilis among men who have sex with men in New York City. Association with HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2004; 31:581–7.
- Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Jun 25]; 3:17073. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>.
- Peeling, R. W., D. Mabey, L. Mary, L. Kamb, C. Xiang-Sheng, J. D. Radolf y A. Schwartz.. Syphilis. *Nat Rev Dis. Primers*. 2018; 23 (3): 17-73.
- Perdrup A, Jorgensen BB, Pedersen NS. The profile of neurosyphilis in Denmark: A clinical and serological study of all patients in Denmark with neurosyphilis disclosed in the years 1971e1979 incl. by Wassermann reaction (CWRM) in the cerebrospinal fluid. *Acta Derm Venereol* 1981; 96:1e14.
- Peeling R, Mabey D, Kamb M, Chen XC, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;3:17073. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>.
- Pereira, L. E., J. McCormick, T. Dorji, J. Kang, Y. Sun, M. Shukla, A. Hopkins, J. Deutsch, E. N. Kersh, K. Bernstein y Y. F. Fakilea.. Laboratory Evaluation of a Commercially Available Rapid Syphilis Test. *JClinMicrobiol*. 2020; 56 (8):18-32.
- Perich C, Álvarez A, Blázquez R, Calafell R, Cobo M, Cuadrado M, et al. Aplicación práctica del control interno de la calidad en los procedimientos de medida cuantitativos. *Rev Lab Clin*. 2014; 7(1):25-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2013.12.001>
- Puccio, J. A., A. Cannon, K. Derasari y R. Friend.. Resurgence of Syphilis. *Av. en ped* . 2019, 254(66): 231–24
- Purcell DW, Moss S, Remien RH, Woods WJ, Parsons JT. Illicit substance use, sexual risk, and HIV-positive gay and bisexual men: Differences by serostatus of casual partners. *AIDS*. 2005;19 Suppl 1:S37–47.

- Radolf, J.D. y S. Kumar.. The *Treponema pallidum* Outer Membrane. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018, 41(5):1-38.
- Radolf JD, Kumar S. The *Treponema pallidum* outer membrane. *Curr Top Microbiol Immunol*. (2018) 415:1–38. doi: 10.1007/82\_2017\_44
- Radolf, J.D., R.K Deka, A. Anand, D. Smajs, M.V. Norgard y X. F. Yang. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol*. .2016; 14(12):59-744.
- Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005, 16(1):45-51.
- Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. *Dan Med J [Internet]*. 2015; 62(12): B5176. [Fecha de consulta: 17 de junio 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621404>.
- Ren, M, Szadkowskic ,L and Sharon L. Walmsleya, Deciphering the serological response to syphilis treatment in men living with HIV. *AIDS* 2020, 34:2089–2096.
- Rodríguez B, Rojas A, Rodríguez I. Características sociodemográficas, clínicas y de riesgo en un grupo de pacientes cubanos con sífilis primaria temprana. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2024;61:e1472
- Rodríguez I, Espinosa Y, Echevarria E. Diagnosticadores seguros para la sífilis venérea en Cuba. *BOLIPK*. 2020 [acceso 15/09/2020];30(35):273. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/>
- Rodríguez PJ, A. Espino Barros Palau A. Coriorretinitis placoide sífilítica aguda. Reporte de un caso. *Rev Mex Oftalmol*. 2022 [acceso 27/03/2022];96(2):98-102. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2604-](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-)
- Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic Response to Treatment of Infectious Syphilis. *Ann Intern Med*. 1991; 114(12):1005–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1005> PMID: 2029095
- Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019 [acceso 20/05/2020];97(8):548-62.
- Salado-Rasmussen K, Cowan S, Gerstoft J, Larsen HK, Hoffmann S, Knudsen TB, et al. Molecular Typing of *Treponema pallidum* in Denmark: A Nationwide Study of Syphilis. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(2):202-6.

- Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. Dan Med J. 2015; 62(12):B5176.
- Salazar JC, Hazlett KR, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect.* 2002; 4(11):1133–40. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)01638-6](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01638-6) PMID: 12361913
- Salazar JC, Rathi A, Michael NL, Radolf JD, Jagodzinski LL. Assessment of the kinetics of *Treponema pallidum* dissemination into blood and tissues in experimental syphilis by real-time quantitative PCR. *Infect Immun.* 2007; 75(6):2954-8.
- Samoff E, Koumans EH, Gibson JJ, Ross M, Markowitz LE. Pre-treatment syphilis titers: Distribution and evaluation of their use to distinguish early from late latent syphilis and to prioritize contact investigations. *Sex Transm Dis.* 2009; 36:789-93.
- Sanguinetti-Díaz A, Rodríguez J. Actualización en el diagnóstico de la sífilis. *Dermatol Perú.* 2004; 14(3):192-9.
- Sellati T.J., Wilkinson D.A., Sheffield J.S., Koup R.A., Radolf J.D. and Norgard M.V.: Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2000 Jan; 181(1):283-93.
- Sena AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 700–8
- Sena AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K, Leone P, et al. Predictors of Serological Cure and Serofast State After Treatment in HIV-Negative Persons With Early Syphilis. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(11):1092–9. <https://doi.org/10.1093/cid/cir671> PMID: 21998287.
- Salazar JC, Hazlett KR, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect* 2002;4:1133-40
- Seña AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, Van Damme K, Leone P, et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:1092–9.
- Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: The new epidemic phases. *Sex Transm Dis.* 2005; 32:220–6.
- Singh AE, Guenette T, Gratrix J, Bergman J, Parker P, Anderson B et al. Seroreversion of treponemal tests in infants meeting Canadian surveillance criteria for confirmed early



congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Jun 15]; 32(3):199-202. Available from: <http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318273599c>

- Smajs, D., S. J. Norris y G. M. Weinstock. Genetic diversity in *Treponema pallidum*. Implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infect Genet Evol.* 2012; 52 (12):191- 202.
- Šmajš, D., L. Paštěková y L. Grillová. Macrolide resistance in the syphilis spirochete, *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*: Can we also expect macrolideresistant yaws strains? *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015, 154 (93) 678–683.
- Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al., iPrEx Study Team. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1020–6.
- Sonmez, C., F. Sezen y S. Kilic. Performance evaluation of nine different syphilis serological tests in comparison with the FTA-abs test. *J Immunol.* 2018, 46(4):914.
- Sparling, P. Clinical manifestations of syphilis. New York: Sexually transmitted diseases, 4th ed. New York. McGraw-Hill Medical. 2008, 57(10):8-6.
- Spiteri G, Unemo M, Mardh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol Infect.* 2019; 147:e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268819000281> 146(7): 1491-1504. 518-528.
- Stamm L.V.. Syphilis: antibiotic treatment and resistance *Epidemiol. Infect.* 2014, 35 (8):1.
  - Salazar JC, Hazlett KR, Radolf JD. The immune response to infection with *treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect* 2002;4:1133-40
- Stamm, L. V. y H. L. Bergen A point mutation associated with bacterial macrolide resistance is present in both 23S rRNA genes of an erythromycin resistant *Treponema pallidum* Clinical Isolate. *Antimicrob. Agents Chemother.* . 2000., 512 (44): 806–807.
- Leeyaphan C, Punyaratabandhu P, Jiamton S, Junsuwan N, Chirachanakul P, Chanyachailert P, et al. Predictors of serological cure after treatment in patients with early syphilis: A retrospective observational study in Thailand. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019;85:235.
- Tantalo LC, Lierberman NAP, Pere –Mañá C, Suñer C, Vall Maans M, Ubals M, Gonzalez- Beiras C, Rodriguez –Gascón A, Canut A González-Candelas F, Mueller J, Tapia , Greninger AL, Giacani L, Mitjá O. Antimicrobial Susceptibility of *treponema pallidum* subspecies *pallidum*: an in vitro study. *Lancet Microbe.* 2023 Dec;4(12):e994-e1004.

- Taylor MM, Aynalem G, Smith LV, et al. Uso de metanfetamina y conductas sexuales de riesgo entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres diagnosticados con sífilis temprana en el condado de Los Ángeles. *Int J STD AIDS* 2007; 18:93.
- Taylor et al. Phase II trial evaluating the clinical efficacy of cefixime for treatment of active syphilis in non-pregnant women in Brazil (CeBra *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:405
- Tipple, C, M. O. Hanna y S Hill.. Getting the measure of syphilis: qPCR to better understand early infection, *Sex Transm Infect.* 2011. 256(87):479–85.
- Tittes J, Aichelburg MC, Antoniewicz L, Geusau A. Enhanced therapy for primary and secondary syphilis: a longitudinal retrospective analysis of cure rates and associated factors. *Int J STD AIDS.* 2013;24(9):703–11
- Tong M-L, Lin L-R, Liu G-L, Zhang H-L, Zeng Y-L, et al. Factors Associated with Serological Cure and the Serofast State of HIV-Negative Patients with Primary, Secondary, Latent, and Tertiary Syphilis. *PLoS ONE*, 2013, 8(7): e70102. doi:10.1371/journal.pone.0070102.
- Towns JM, Leslie DE, Denham I, Azzato F, Fairley CK, Chen M. Painful and multiple anogenital lesions are common in men with *Treponema pallidum* PCR-positive primary syphilis without herpes simplex virus coinfection: a cross-sectional clinic-based study. *Sex Transm Infect.* 2016; 92(2): 110-5.
- Tsai J-C, Lin Y-H, Lu P-L, Shen NJ, Yang CJ, Lee NY, et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: A multi-center observational study. *PLOS ONE*.2014; 9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109813>, e109813.
- Tsuboi M, Evans J, Davies EP, Rowley J, Korenromp EL, Clayton T, Taylor MM, Mabey D, Chico RM. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *Lancet Glob Health.* 2021 Aug;9(8):e1110-e1118. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00221-7. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246332; PMCID: PMC9150735.
- Vall-Mayans M, Casals M, Vives A, Loureiro E, Armengol P, Sanz B. Reemergencia de la sífilis infecciosa en varones homosexuales y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Barcelona, 2002-2003. *Med Clin (Barc).* 2006; 126:94-6.
- Walker DG, Walker GJ. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:432–36.

- Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ;(1):CD003255. PMID:11869658  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003255>
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70:1---187.
- Workowski KA, Berman S, CDC C for DC and P. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59(RR-12):1–110. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=21160459&retmode=ref&cmd=prlinks\papers3://publication/uuid/B0C7EB01-455D-4E33-8305-8308767DF36F>
- Workowski KA, Berman SM; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55 (RR-11):1e94
- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64(Rr-03):1–137. PMID: 26042815
- World Health Organization - WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/>
- World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, syphilis and Trichomonas vaginalis: methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. (2011) Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44735/1/9789241502450\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44735/1/9789241502450_eng.pdf). Last accessed 20 Sept 2018.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis). WHO. 2020 [acceso 27/03/2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
- World Health Organization. WHO Guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis) [Internet]. WHO LibraryCataloguing-in-Publication Data. 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.2.398.180-b>.

- Wu S, Ye F, Wang Y and Li D (2024) Neurosyphilis: insights into its pathogenesis, susceptibility, diagnosis, treatment, and prevention. *Front. Neurol.* 14:1340321. doi: 10.3389/fneur.2023.1340321
- Wu BR, Tsai MS, Yang CJ, Sun HY, Liu WC, Yang SP, et al. Spirochetemia due to *Treponema pallidum* using polymerase-chain-reaction assays in patients with early syphilis: prevalence, associated factors and treatment response. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(8):O524–7.
- Xiong, S., Liu, Z., Zhan, X. et al. Resurgence of syphilis: Focusing on emerging clinical strategies and preclinical models. *J of Transl Med.* 2023;21:917 <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04685-4>.
- Yang CJ, Lee NY, Chen TC, Lin YH, Liang SH, Lu PL, et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One.* 2014; 9(10); e109667.

# Anexo 1

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

## Cuestionario a pacientes en seguimiento serológico de sífilis

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_ Fijo: \_\_\_\_\_

Móvil: \_\_\_\_\_

Sífilis anterior: No \_\_\_ Sí \_\_\_ , cuándo? \_\_\_\_\_

Seropositivo al VIH: No \_\_\_ Sí \_\_\_ Año del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Ultimo conteo de CD4: \_\_\_\_\_ Carga viral: \_\_\_\_\_

*Información clínica y epidemiológica al momento del diagnóstico:*

\_\_\_ úlcera \_\_\_ lesiones en piel \_\_\_ caída del pelo \_\_\_ manifestaciones neurológicas

\_\_\_ no signos/síntomas \_\_\_ contacto de caso confirmado \_\_\_ sospecha de otra ITS

Tratamiento realizado y esquema:

\_\_\_ penicilina G benzatínica: \_\_\_\_\_

\_\_\_ penicilina procaínica (rapilenta): \_\_\_\_\_

\_\_\_ penicilina G cristalina: \_\_\_\_\_

\_\_\_ tetraciclina: \_\_\_\_\_

\_\_\_ doxiciclina: \_\_\_\_\_

\_\_\_ ceftriaxone (rocefin): \_\_\_\_\_

\_\_\_ otro: \_\_\_\_\_

Padece de otra enfermedad? \_\_\_\_\_

Fuma? No \_\_\_ Sí \_\_\_

Bebe alcohol con frecuencia? No \_\_\_ Sí \_\_\_

Toma esteroides? No \_\_\_ Sí \_\_\_

	Fecha		Fecha
Diagnóstico de laboratorio		Seguimiento 3 meses	
Culminación del tratamiento		Seguimiento 6 meses	
Seguimiento 1 mes		Seguimiento 12 meses	
Seguimiento 2 meses			