

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**PROYECTO DE TESIS**

**ALUMNO: *ROLANDO GUEVARA RIVERA***

**No. DE CUENTA: *9463254-3***

**TÉRMINO DE CARRERA: *2002-2***

**ORIENTACIÓN: *CIENCIAS DE LA SALUD QFB (BIOQ. CLÍNICA)***

**TÍTULO DEL PROYECTO: *PREVALENCIA Y GRADO DE DIAGNÓSTICO  
EN SÍFILIS, EN MUJERES EN ETAPA  
GESTACIONAL; COMPARANDO UN MÉTODO  
TREPONÉMICO CON DOS NO TREPONÉMICOS.***

**ÁREA ESPECÍFICA DEL PROYECTO: *POBLACIÓN DE LA ZONA  
NORTE DEL ÁREA METROPOLITANA EN ETAPA GESTACIONAL QUE  
ACUDE AL HOSPITAL DE TICOMAN.***

**ASESOR: *Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ.***

**DIRECTOR DE TESIS: *DR. F. CARLOS MENESES MELO***

**LUGAR DONDE SE DESARROLLA EL TRABAJO EXPERIMENTAL:  
*BANCO DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN***



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios el darme la oportunidad de terminar mi formación profesional, de valorar que tan importante es alcanzar las metas establecidas, que te satisfacen y te preparan para seguir adelante; así mismo me doy cuenta que para alcanzar la cima es necesario trabajar en conjunto, este gran escalón que hoy logré subir, no se hubiera dado sin mi equipo de trabajo, conformado por un grupo de personas extraordinarias dedicadas a la vida, otorgándome todo su apoyo incondicional, exigiéndome día a día que no baje los brazos y siga adelante, en ocasiones con molestias y regaños cuando no demostraba interés y me dejaba vencer, pero ante la adversidad siempre hubo una mano estirada que me levantara y me animara a seguir adelante.

Este gran grupo del que tanto hablo está conformado por mi familia, que siempre vio por mí y creyó en mí, mi esposa que siempre a estado a mi lado apoyándome y confiando en mí le dedico este titulo, que espero no sea el último; mis pequeños traviesos: Toño, Karla y Rolando; que aportaron todo su cariño hacia mí, y que con esa magia que solo los niños tienen, me levantaron muchas veces de la depresión con solo una sonrisa y un abrazo.

Gaby gracias por ser hermana y amiga a la vez, siempre fuiste mi ejemplo a seguir y te lo agradezco de todo corazón.

Agradezco las enseñanzas, que todos mis profesores me otorgaron, todos los compañeros que en zona laboral siempre estuvieron y han estado hasta la fecha, así como todos aquellos amigos que tanto aprecio, hoy les prometo, que realizare hasta lo imposible por no defraudarlos y que al contrario, siempre contarán con un gran amigo de manera incondicional.

En este último párrafo quiero agradecer a mi padre y a mi madre, primero por darme la vida, y enseñarme lo importante que es disfrutarla y aprovecharla al máximo, desafortunadamente padre no estás conmigo físicamente para disfrutar este logro, pero se que espiritualmente siempre estarás conmigo, gracias a ambos y gracias por todo lo que me dieron, los quiero mucho.

# INDICE

TITULO	PAGINA
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> -----	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> -----	3
II.1 ETIOLOGÍA-----	3
II.2 RESEÑA HISTORICA-----	7
II.3 EPIDEMIOLOGÍA-----	12
II.4 PATOGENIA-----	15
II.5 CUADRO CLÍNICO-----	16
II.6 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO-----	29
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> -----	37
<b>IV. OBJETIVOS</b> -----	38
<b>V. HIPÓTESIS</b> -----	38
<b>VI. DISEÑO EXPERIMENTAL</b> -----	39
<b>VII. MATERIAL Y MÉTODOS</b> -----	40
VII.1 METODOLOGÍA VDRL-----	40
VII.2 METODOLOGÍA RPR-----	42
VII.3 METODOLOGÍA TPPA-----	44
<b>VIII. RESULTADOS</b> -----	48
<b>IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> -----	51
<b>X. CONCLUSIONES</b> -----	52
<b>XI. GLOSARIO</b> -----	53
<b>XII. BIBLIOGRAFÍA</b> -----	56

## I INTRODUCCION

Actualmente dentro del control prenatal que se lleva a cabo en la población gestacional, se realizan estudios de laboratorio de rutina que por lo general se basan en : Química sanguínea de tres elementos ( glucosa , urea y creatinina ), Biometría hemática, Examen general de orina y VDRL ó RPR. El primero en mayor proporción que el segundo; pero lo relevante del caso es que mientras las pruebas de Química Sanguínea anteriormente se basaban en métodos químicos indirectos ahora se basan en métodos enzimáticos mas específicos, para la Biometría hemática se empleaban metodologías mas tardadas y no tan exactas en la obtención de resultados por los métodos manuales que antes se empleaban, ahora se tienen métodos de impedancia que permiten la cuantificación más exacta de las células así como un valor más real obtenido del tamaño de las células (con el empleo del equipo coulter counter), y la evolución de diagnóstico que se emplea en el examen general de orina, que también sustituyo los métodos manuales por las tiras reactivas y equipos de computo para la lectura de sedimentos; en lo referente al VDRL ó RPR se ha empleado esta metodología desde 1926 sin encontrar hoy en día cambio alguno en la modificación ó sustitución de la misma, para que tenga mayor sensibilidad y especificidad siendo que estos dos métodos son totalmente indirectos o mejor dicho no treponémicas ya que ninguna de las dos pruebas está dirigida al anticuerpo del *Treponema pallidum*.

El fundamento de reacción de ambas pruebas es indirecto basándose en anticuerpos no específicos reagínicos .

Por lo mismo, estas pruebas se denominan no treponémicas; En ambos estudios su efecto de reacción contra las reaginas se puede dar sólo durante la fase final primaria y secundaria en una persona infectada con sífilis, ya que en ambas fases hay producción de reaginas. Las personas con sífilis secundaria producen anticuerpos antitreponémicos, así como anticuerpos anticardiolipina. Estos anticuerpos son de clase IgG e IgM.

En esta fase sólo se puede diagnosticar por estudio serológico ó antitreponémico, aquí el paciente es común que no presente la sintomatología característica, pero si continua la infección y no se diagnostica y aún peor si no se inicia tratamiento a la infección, está puede pasar a la fase tardía y afectar diversos órganos ó sistema nervioso central. En el caso de la mujer embarazada los anticuerpos de clase IgG son capaces de atravesar barrera placentaria y afectar al producto.

En nuestros días se han registrado casos de sífilis en mujeres embarazadas en menor proporción y se ha indicado el tratamiento oportuno, en base al diagnóstico realizado con pruebas no treponémicas como son el VDRL ó RPR: Aunque no se sabe que pasa con las pacientes que cursan la fase de latencia de esta infección y no son diagnosticadas oportunamente y su estudio VDRL ó RPR es negativo.

Ante esta interrogante es importante realizar un estudio comparativo de pruebas Treponémicas y no Treponémicas para saber la prevalencia real de mujeres embarazadas con sífilis.

Tomando como base un estudio prospectivo comparativo realizado de 1999 al 2001 en el Banco de Sangre del Hospital General de Ticoman, donde se analizaron sueros de donantes sanguíneos con prueba no Treponémica (RPR) y prueba Treponémica (TPPA), al final se obtuvo una prevalencia del 0.64% de donadores con sífilis identificados con la prueba Treponémica , mientras que con la prueba no Treponémica todos los donadores resultaron negativos a dicho análisis obteniendo un 0% de prevalencia.

Al presentar tal comparativo, en el disponente sanguíneo se presentó prevalencia a sífilis de 0.64% en método treponémico (TPPA), siendo físicamente un portador sano, que se puede esperar ahora en un estudio comparativo con mujeres embarazadas y con algunos factores adversos a lo que es un donador de sangre.

Si se realiza ahora un estudio comparativo con mujeres embarazadas para el diagnóstico de sífilis, utilizando dos pruebas no treponémicas y una treponémica se puede dar un diagnóstico más acertado del que se obtiene regularmente con las pruebas no treponémicas y así poder dar atención médica oportuna a las pacientes embarazadas, evitando así consecuencias mayores al producto, el saber la prevalencia en este grupo de pacientes y la confiabilidad en el diagnóstico con el estudio comparativo será un punto clave en el desarrollo del estudio a determinar y validar el trabajo realizado.

## II. MARCO TEORICO

La sífilis es una de las enfermedades de transmisión sexual clásicas. que a menudo ha ocupado un papel central en la historia de la medicina y esta reapareciendo como una infección importante después de haber casi desaparecido en años recientes. Continúa siendo una enfermedad misteriosa y rodeada de mitos que se caracteriza por diversos estadios con presentaciones clínicas notablemente diferentes. Los dos primeros estadios (primario y secundario) se manifiestan como enfermedades aguda y subaguda, mientras que la sífilis terciaria es una enfermedad crónica de muchos años de duración. El agente puede ser transmitido de una madre infectada a su feto y puede causar sífilis congénita.<sup>1</sup>

### II.1 ETIOLOGIA

El agente causal de la sífilis es la subespecie *pallidum* de *T. pallidum* que pertenece a la familia Spirochaetaceae.

Las espiroquetas son un grupo de bacterias gramnegativas quimioheterótrofas que se distinguen por su estructura y su mecanismo de motilidad. Son bacterias delgadas y largas (0.1 a 3 micras por 5 a 250 micras), con una forma helicoidal flexible. Muchas especies son tan delgadas que sólo son claramente visibles con un microscopio óptico mediante un sistema óptico de contraste de fases o de campo oscuro. Las espiroquetas se diferencian de forma sustancial de otras bacterias en cuanto a su motilidad, y son capaces de desplazarse a través de soluciones de gran viscosidad, a pesar de que carecen de flagelos rotadores externos. Cuando establecen contacto con una superficie sólida, prestan movimientos reptantes o de arrastre. Su patrón único de motilidad se debe a una estructura morfológica inusual denominada filamento axial.

Las características distintivas de la morfología de las espiroquetas, demuestran que el cilindro protoplásmico central contiene el citoplasma y el nucleóide, y está limitado por una membrana plasmática y por una pared celular de tipo gramnegativo. A ambos extremos del cilindro, se extienden hacia el interior entre dos y más de cien flagelos procarióticos, denominado fibras axiales, flagelos periplásmicos o endoflagelos, y en ocasiones se superponen entre sí en el tercio central de la célula. Todo el complejo de flagelos periplásmicos, el filamento axial, se localiza por debajo de una membrana externa celular o vaina flexible. Esta vaina externa contiene lípidos, proteínas e hidratos de carbono, y su estructura varía entre los diferentes géneros. Su función exacta se desconoce, pero es claramente importante, puesto que las espiroquetas mueren si la vaina se elimina o se daña. La vaina externa de *Treponema pallidum* tiene escasas proteínas expuestas en su superficie. Esto permite a la espiroqueta responsable de la sífilis evitar el ataque por los anticuerpos del huésped.

Aunque no se ha establecido el mecanismo por el que los flagelos periplásmicos impulsan la célula, estos flagelos son responsables de la motilidad. Cabe suponer que los flagelos periplásmicos rotan como los flagelos externos de otras bacterias. Esto podría hacer que la vaina externa con forma de sacacorchos rotara y desplazara la célula a través del líquido circundante. La rotación flagelar también podría flexionar o doblar la célula y ser responsable del movimiento reptante observado en las superficies sólidas.<sup>4</sup>

Las espiroquetas pueden ser anaerobias, anaerobias facultativas o aerobias. Los hidratos de carbono, los aminoácidos, los ácidos grasos de cadena larga y los alcoholes grasos de cadena larga también pueden servir de fuente de carbono y energía.

Muchas espiroquetas están presentes como la flora normal en los tractos digestivos de rumiantes y animales no rumiantes, así como en la flora oral humana donde ellos pueden

encontrarse en las placas del subgingival. La evidencia da apoyo de que estas espiroquetas pueden ser involucradas en la enfermedad periodontal.<sup>2 3 4</sup> En la edición de 1984 del Bergey's Manual, el orden Spirochaetales incluía dos familias: Spirochaetaceae y Leptospiraceae. La familia Spirochetaceae incluye cuatro géneros:

Género I. Spirochaeta: especies anaerobias obligadas y facultativas que viven libremente en agua dulce y ambientes marinos, sedimento, lodo y agua de pozo, pantanos, lagos, etc. Estos no son patógenos humanos.

Género II Christospira: caracterizado por la formación de manojos de flagelos periplasmáticos que forman sapiencias o crestas. Estos también habitan en agua dulce y salada y, de forma típica, pueden encontrarse en el tracto digestivo de moluscos; tampoco son patógenos para el hombre.

Género III. Treponema: autóctono de la boca, tracto intestinal y áreas genitales de los humanos y animales. Incluye *T. pallidum*, agente causal de la sífilis humana, que ha sido dividido en tres subespecies en la edición de 1984 del Bergey's Manual:

- 1) *T. pallidum* subespecie pallidum, causa de sífilis venérea y sífilis congénita en el hombre.
- 2) *T. pallidum* subespecie pertenue, causa de frambesia, enfermedad contagiosa que se extiende por contacto.
- 3) *T. pallidum* subespecie endemicum, causa de sífilis endémica no venérea en humanos, una enfermedad contagiosa que también se propaga por contacto.
- 4) *T. pallidum* subespecie careteum, la causa de la pinta, está geográficamente y principalmente limitado a América Central y Sur.

Género IV. Borrelia: incluye varias especies patógenas asociada con fiebres recurrentes en humanos.

cuadro 1 CARACTERISTICAS DE LAS TREPONEMATOSIS

Características	Sífilis	Pian	Pinta	Sífilis endémica
Agente	<i>T. pallidum</i>	<i>T. pertenue</i>	<i>T. carateum</i>	<i>T. pallidum</i> endem.
Otros nombres	Sífilis venérea	Frambesia, pian	Mal de pinto	Bejel, Dichuchwa
Áreas	Mundial	Tropicos	Tropicos, Centro Y Sudamerica	Desiertos
Edad Predominante	Adultos	Niños	Niños y adolescentes.	Niños y adultos
Diseminación	Venérea	Cutánea	Cutánea	Mucosa
Congénita	Si	No	No	Raramente
Período de Incubación	10-90 días	14-28 días	2 – 6 meses	¿
Invasividad	Alta	Intermedia	Baja	Intermedia
Tejidos Infectados	Todos	Piel, huesos Tejidos blandos	Piel	Mucosas, piel Musculos, huesos
Infiltrado celular Predominante	Linfocitos Plasmocitos	Plasmocitos	Linfocitos	Linfocitos, plasmocitos
Lesiones Destructoras	Si	Si	No	Si
Granulomas	Si	Si	No	Si
Gomas	Si	Si	No	Si

Como antes se mencionó los treponemas son bacterias gramnegativas que fueron consideradas anaerobias estrictas. Ahora se ha demostrado que el *T. pallidum* capta oxígeno y posee un sistema funcional de transporte de electrones, es microaerófilo, al igual que el *T. pertenue*.<sup>2 3</sup>

Particularmente el *T. pallidum* es una espiroqueta en forma espiral que mide desde 5 hasta 20 micras de longitud por 0.6 a 0.8 micras de espesor, las espiras son muy regulares y se pueden contar de 4 a 14, los extremos son muy afilados en la punta recta, no se tiñe con los colorantes básicos de anilina, pero se impregna con sales de plata, no forma esporas ni cápsulas, pero forma una delgada película que envuelve el cuerpo de la bacteria sólo en las cepas virulentas, formada por lo menos en parte por componentes del propio hospedero, tiene un filamento axial formado por tres miofibrillas que se insertan en los extremos afilados, éstos les confieren una gran movilidad en rotación y traslación, es anaerobio estricto, el tiempo de generación se calcula en 20 horas.

Las cepas patógenas además de la envoltura externa, producen hialuronidasa y una adhesina que se une a la fibronectina. No se cultiva *in vitro*, pero actualmente se han logrado cultivar cepas virulentas en cultivos de células epiteliales de conejo, con tensión reducida de oxígeno.

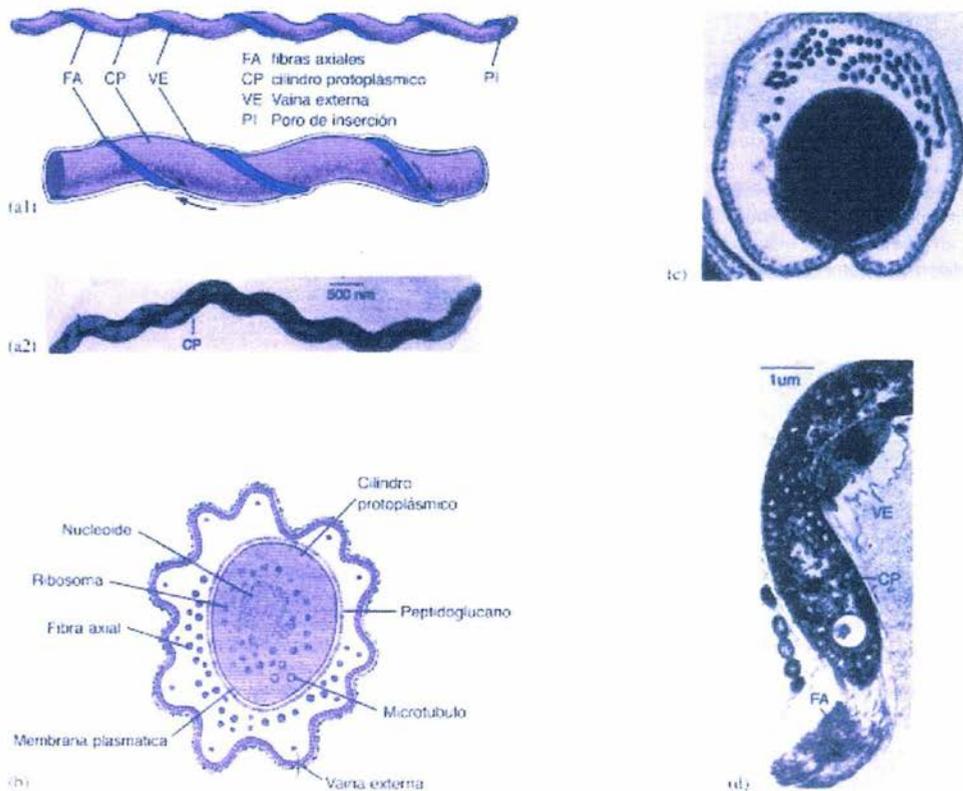
Los treponemas se pueden mantener viables en suspensiones durante varios años a  $-70^{\circ}\text{C}$  con glicerol. En sangre, plasma o suero a  $4^{\circ}\text{C}$  se inactiva en 48 horas.

No se encuentra libre en la naturaleza, el hombre parece ser el único huésped natural, fuera del organismo muere en pocas horas, la desecación, los antisépticos, y los agentes físicos antimicrobianos lo destruyen rápidamente, es una bacteria muy lábil a las condiciones ambientales, por eso la transmisión se hace por contacto directo, es una enfermedad contagiosa.

Las cepas Reiter, Nichols y Kasan se han mantenido cultivadas en testículos de conejo durante varios años.

El *Treponema pallidum* es muy sensible al secado, a los desinfectantes y al calor (con temperaturas tan bajas como de  $42^{\circ}\text{C}$ ).<sup>2 4 5</sup>

Figura 1:



**Morfología de las espiroquetas.** (a1) Imagen superficial de la estructura de una espiroqueta interpretada a partir de microfotografías electrónicas. (a2) Imagen longitudinal de *T. zuelzeri* con fibras axiales que se extienden a lo largo de la mayor parte de la longitud de la célula. (b) Corte transversal de una espiroqueta típica que muestra los detalles morfológicos. (c) Microfotografía electrónica de un corte transversal de *Cleavelandina* procedente de la terrata *Reticulitermes flavipes* que muestra la vaina externa, el cilindro protoplásmico y las fibras axiales ( $\times 70\,000$ ). (d) Corte longitudinal de *C. testacea* que muestra la vaina externa (VE), el cilindro protoplásmico (CP) y las fibras axiales (FA).

## II.2 RESEÑA HISTORICA

El origen de la sífilis está salpicado de mitos y juicios hipotéticos. Algunos especialistas señalan citas bíblicas, en las cuales se puede ver que la sífilis ya existía en Medio Oriente, y por tanto, tal vez también en Europa, antes del nacimiento de Cristo.

Una de las primeras referencias de las evidencias surgen a partir de autores médicos griegos y romanos, Aulio Celso (25 a.C. – 50 d. C.) y Plinio, el viejo (23-79 d.C.), hicieron la descripción de una enfermedad que bien podría ser la sífilis. Celso escribió acerca de algunas lesiones, duras y blandas, que aparecían en la boca, los genitales, las amígdalas, la vulva y las fosas nasales; y Plinio hizo la descripción de ciertas ulceraciones indoloras, que desaparecían en unas cuantas semanas sin necesidad de tratamiento; además, asociaba dichas ulceraciones con la actividad sexual. De acuerdo con varios historiadores, el engrosamiento de los principales vasos sanguíneos (aneurisma), provocado casi siempre por la sífilis, era muy común entre los antiguos romanos.

Por otra parte, algunos especialistas creen que la sífilis ya existía desde tiempos bíblicos y se afirma que el castigo de Job es un ejemplo de sífilis secundaria pustular (Job 2:7).

Otro indicio de que la enfermedad de Job se transformó más tarde en una sífilis tardía, aparece en otro pasaje: Mis huesos se pegaron a mi piel y a mi carne, y he escapado de la muerte apenas en un hilo (Job 29:4-21).

En muchos otros pasajes de la Biblia (Isaías 3:16-26), se hace referencia a las lesiones de los genitales y a la calvicie (alopecia), resultantes del contacto con las hijas de Israel infectadas.<sup>16</sup>

El libro de los números (31:2-23) contiene la descripción de una epidemia, supuestamente de sífilis, que ocurrió después de la promiscuidad sexual.

En el Deuteronomio (28:27-29) aparece un pasaje que podría ser descriptivo de los distintos estadios de la sífilis. La sífilis congénita, es la única enfermedad conocida que concuerda con las especificaciones que se presentan en el pasaje: castigando la perversidad de los padres en carne de sus hijos, hasta la tercera o cuarta generación. Exodo (20:5).

De la misma forma se encuentran más pruebas de sífilis congénita en Josué (22:17) y Jeremías (31:29).

La vía de la diseminación global de la sífilis es un tema controvertido que no es probable que sea resuelto. Según un punto de vista, Cristóbal Colón llevó el microorganismo a España al regresar del nuevo mundo.

1300 – 1521 Durante el periodo de la preconquista, en México no existían problemas graves por enfermedades de transmisión sexual.

1521 – 1810 Este periodo se caracterizó, por el incremento de enfermedades de transmisión sexual, siendo la población indígena femenina la más afectada, al tener relaciones sexuales a edad muy temprana con los conquistadores.

La primera epidemia documentada de sífilis ocurrió en Europa poco después del regreso de Colón, pero este punto no es evidencia del origen Americano de la enfermedad.

La diseminación de la sífilis a través de Europa fue rápida y durante las primeras décadas se acompañó de una tasa de mortalidad muy alta. En 1494 el rey Carlos VIII de Francia invadió Italia con un ejército de mercenarios de muchos países, entre los que se contaba España. Dado que no hubo grandes luchas, en un primer momento gran parte de la campaña consistió en relacionarse con las prostitutas que, como era costumbre en aquella época, acompañaban a los ejércitos en sus campañas. Las fuerzas atacantes fueron devastadas por la sífilis y los mercenarios se dispersaron hacia sus países de origen llevando a la enfermedad por toda Europa. Lo que el ejército defensor no pudo lograr lo logró la sífilis.

Los italianos la llamaban la enfermedad española o francesa; los franceses la llamaban la enfermedad Italiana o napolitana; los ingleses la llamaban la enfermedad Francesa; los rusos la llamaban la enfermedad polaca. Y...los primeros españoles que reconocieron la enfermedad la llamaron la enfermedad de la española, lo que en aquella época significaba la enfermedad de Haití.

En 1530, el médico y poeta Italiano Girolamo Fracastoro escribió *Syphilis sive Morbus Gallicus* (Sífilis o el mal francés), en este poema, un pastor llamado Syphilos es castigado por su escaso respeto por los dioses y se le maldice con la enfermedad el poema dice así;

A la pústula Francesa, que cuando yo era joven se denominaba pústula Española que pueden ser de distintos tipos, algunas húmedas, algunas acuosas, algunas secas y algunas escorbúticas, algunas pueden ser como costras, algunas como gusanillos anillados, algunas pueden estar fistulizadas, algunas pueden estar ulceradas, algunas gangrenosas, algunas pueden estar como lobanillos, algunas como bilis, algunas son como nódulos o nudillos, algunas tienen dolor articular sin signos de pústulas y a pesar de ellos pueden estar iguales... La causa de estos impedimentos o enfermedades llega de muchas formas, puede venir por yacer en una cama donde una persona con pústulas pasó la noche antes de recostarse, puede venir por yacer con una persona con pústulas y puede venir por sentarse en un asiento donde una persona con pústula se sentó por último, puede venir por beber con una persona con pústulas, pero especialmente se adquiere cuando una persona con pústulas comparte la lujuria con otra.

Varios años más tarde, Fracastoro realizó una serie de publicaciones en las que describía las posibles formas de transmisión de la sífilis a través del contacto sexual.<sup>6 7</sup>

Ambrosio Paré, en 1575, se refería a esta enfermedad como la lues venerea, (La peste del amante). Durante los siglos XVI y XVII se observaron y catalogaron muchas manifestaciones clínicas de la sífilis. Uno de los aspectos más misteriosos de la enfermedad es que pocos años después de su aparición dejó de ser un asesino rápido y adquirió las complejas manifestaciones clínicas que conocemos ahora. El cambio en la virulencia del microorganismo, de alta a moderada, avala el concepto de que los patógenos más exitosos no matan a sus huéspedes. De hecho, cuanto más severos son los síntomas, más probable es que el patógeno sea eliminado de la especie. El epítome de este principio es el microorganismo que no produce síntomas, el huésped no es diagnosticado ni tratado. La principal fuerza de selección en la naturaleza es la capacidad para reproducirse y no la capacidad de causar enfermedades.

Como regla general, las enfermedades de transmisión sexual no viajan solas. Por lo tanto, para los médicos era difícil separar las manifestaciones de una enfermedad (la gonorrea) de otra (la sífilis) porque una persona podía presentar ambas enfermedades al mismo tiempo. Muchos de los médicos que estudiaron estas enfermedades creían que eran entidades diferentes. Desafortunadamente, John Hunter confundió el tema durante seis décadas.

En 1767 Hunter, en un experimento valiente pero mal concebido, colocó en su piel pus obtenido de la uretra de un hombre con gonorrea. Se produjo un chancro. Indudablemente Hunter había tomado el pus de un hombre que estaba coinfectado por *Neisseria gonorrhoeae* y *Treponema pallidum*.

El término venéreo proviene de Venus la diosa Romana del amor. Las diferentes etapas de la sífilis fueron demostradas por Philippe Ricord, en 1838, que publicó sus observaciones sobre más de 2500 inoculaciones experimentales en animales con muestras humanas.

En 1903 Metchnikoff transfirió exitosamente la enfermedad a chimpancés.

En 1905, Fritz Schaudinn y Erich Hoffmann descubrieron la bacteria causante.

Un año más tarde, el microorganismo fue descrito en la lesión primaria y los ganglios linfáticos adyacentes de pacientes sifilíticos. Poco después, August Von Wasserman describió la prueba de fijación de complemento para el diagnóstico de sífilis con el uso de hígados de fetos de terneros cargados con *Treponema pallidum* y, más tarde, extractos de hígados y corazones no infectados de vacas (el precursor de las pruebas no Treponémicas actuales).<sup>6</sup>

En 1909 Paul Erlich introdujo un derivado del Arsénico, el salvarsán, en la terapéutica. Durante este período, una copla anónima describía adecuadamente la evolución de esta enfermedad:

Había un joven de Bahía negra  
Que creía que la sífilis se pasaba  
Pensaba que un chancro  
Era sólo un chancro  
Que curaba en un día y una semana.

Pero ahora tiene “acné vulgar”  
(O como en París la quieran llamar);  
Se ha extendido por su piel  
De la cabeza a los pies  
Y dónde está su pelo sus amigos quieren saber.

Pero su mal es aún peor:  
Sus pupilas no cierran con la luz  
Su corazón retoza  
Su mujer aborta  
Y bizquea con su vista en túnel.

La artralgia interrumpe su sueño;  
Su aorta precisa un fontanero;  
Pero ahora tiene tabes,  
E hijos con tibias en sable  
Y de gomas un puñado bueno.  
De mil maneras tratarle quieren

Pero sus espiroquetas crecen cada día  
Ha desarrollado paresia,  
Largas charlas con Dios mantiene  
Y cree que es la Reina de Mayo.

El doctor Julios Wagner von Jauregg recibió el Premio Nobel en 1927 por describir el uso de inyecciones de paludismo para tratar la demencia paralítica (neurosífilis).

Uno de los episodios más innobles de la profesión médica comenzó en la década de 1930.<sup>5</sup>

En 1932 se inició una investigación del tipo que ahora se considera ampliamente reprehensible en Macon County, Georgia (el denominado experimento Tukege) y continuó durante décadas. Bajo los auspicios del U.S. Public Health Service los médicos dejaron sin tratar a varios cientos de hombres negros infectados con sífilis. En un intento por documentar la evolución natural de la enfermedad, una progresión bien conocida a partir de estudios médicos previos, los médicos permitieron que estos hombres desarrollaran las alteraciones cardíacas y neurológicas que son el sello de la sífilis terciaria. Durante parte del estudio se disponía de penicilina y se sabía que era efectiva contra la sífilis.<sup>5 6 7</sup>

## EL CAMBIO DE LAS SIFILIS EN LAS DECADAS RECIENTES

Entre 1947 y 1965 hubo una notable disminución en los casos de sífilis informados. Sin embargo, desde entonces la incidencia de la sífilis primaria y secundaria ha vuelto a aumentar desde aproximadamente 6000 nuevos casos en 1956 hasta alrededor de 50 000 en 1990. Si bien las tasas de sífilis primaria fueron más altas en los hombres que en las mujeres, la epidemia de la enfermedad en las mujeres se acompañó de un aumento paralelo en las tasas de sífilis congénita.

Históricamente los homosexuales varones han sido un reservorio significativo de sífilis. Las relaciones sexuales rectales dan como resultado la localización del chancro sifilítico, la lesión primaria en la mucosa rectal. Debido a que esta localización permanece oculta para la vista y a que los chancros en general son indoloros, los chancros rectales a menudo son pasados por alto por los pacientes y los médicos.<sup>7</sup>

## EN MEXICO

- En 1300 a 1521 durante el periodo de la preconquista, en México no existían problemas graves con respecto a enfermedades de transmisión sexual.
- En 1521 a 1810 periodo colonial, se caracterizó por el incremento de enfermedades de transmisión sexual, siendo la población indígena femenina la más afectada, al tener relaciones sexuales a una edad temprana con los conquistadores.
- En 1913, el departamento de salud pública promovió la prevención de la sífilis.
- En México, el Departamento de Salud Pública promovió la prevención de la sífilis.
- 1926 Se hace obligatoria la prueba de sífilis como prueba prematrimonial y se procura la regulación de la prostitución.
- 1952 Se produjo el antígeno VDRL en México.
- 1960 Se conforma una comisión para estudiar las condiciones reales y necesarias para la elaboración de un reglamento para los Bancos de Sangre, y como resultado se elaboró el primer reglamento de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión decretado el 18 de Agosto de 1961 y publicado el 8 de noviembre de 1962 en el diario oficial de la federación, en donde se hace obligatoria la realización de esta prueba para la aceptación de los donadores sanguíneos.<sup>8</sup>

- En 1996 el CNTS (Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea) evaluó una prueba de aglutinación pasiva (TPPA) con el que se estimó la posibilidad de considerarla como una prueba confirmatoria por su sensibilidad y especificidad en lugar de la FTA – ABS e incluso como prueba de escrutinio en disponentes sanguíneos debido a su sencillez y costo.
- Hoy en día se cuenta con el SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica) que es un programa de acción conformado por un conjunto de estrategias y acciones que permiten identificar y detectar los daños y riesgos para la salud. Desde la creación del SINAVE en 1995 se estableció el sistema único de información para la vigilancia epidemiológica (SUIVE) el cual sistematiza la información de morbilidad y mortalidad, con participación de todo el sector, dentro de los sistemas especiales que enfoca este programa, se lleva a cabo el reporte semanal de enfermedades no transmisibles, así como de enfermedades transmisibles en las cuales se incluyen todas aquellas enfermedades de transmisión sexual, incluyendo a la sífilis a nivel nacional.
- En el libro LA MEDICION EN SALUD A TRAVES DE INDICADORES escrito en el 2001 por el Dr. Juan Ramón de la fuente, se indico que la ocurrencia de casos de sífilis congénita está en relación no sólo con el hecho de que la madre esté infectada, sino con un diagnóstico oportuno durante el seguimiento prenatal. El mayor número de casos de sífilis congénita en el periodo de referencia ocurrió en 1997 al notificarse 73 casos. Para el año 2000, esta cifra fue de 60 casos. En este sentido, se han incrementado significativamente el número de mujeres bajo control prenatal, así como el número de consultas por mujer, poniendo especial énfasis en la realización de exámenes de VDRL para la detección temprana y tratamiento oportuno. <sup>8 9</sup>

Cuadro 2:

**TENDENCIA Y ESTIMACION DE LOS INDICADORES DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, 1994 – 2000**

<b>INDICADOR</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Morbilidad por Gonorrea	21.77	22.16	17.60	16.87	15.62	15.46	6.36
Casos nuevos de Sífilis congénita	27	52	70	73	63	66	60

Estas fueron cifras obtenidas al cierre del año 2000, recopiladas por el Dr. Juan Ramón de la fuente en su mandato como Secretario de Salud en años anteriores y complementadas con los últimos resultados obtenidos después de su mandato en la Secretaría de Salud. <sup>9</sup>

### II.3 EPIDEMIOLOGIA

La sífilis es una enfermedad que se ha difundido por todo el mundo, que puede ser adquirida por contacto sexual, transmitida por pacientes con chancro, placas mucosas o condilomas que contienen abundantes treponemas.

En pocas ocasiones el contacto no es sexual, y se puede transmitir a través de placenta (sífilis congénita), por el beso, por transfusión de hemocomponentes ó por inoculación directa accidental. La gran mayoría de los casos de sífilis son transmitidos por coito.

Un paciente es más infeccioso al inicio de la enfermedad y gradualmente se torna menos infeccioso con el tiempo.

La sífilis se puede adquirir por besar o tocar a una persona que tiene lesiones activas en los labios, la cavidad oral, las mamas o los genitales. A la inversa, un paciente infectado puede inocular sífilis en el área del cuerpo que se besa.

La sífilis congénita ocurre con más frecuencia cuando el feto es infectado en el útero, aunque es posible que el neonato adquiera la infección mientras atraviesa el canal del parto.

La adquisición de sífilis a través de sangre ó productos sanguíneos transfundidos es muy rara hoy en día, por la baja incidencia de enfermedad, por el requerimiento de que todos los donadores de sangre tengan una prueba no treponémica no reactiva de sangre antes de ser utilizada, y además porque es difícil que pueda subsistir el treponema más de 24 – 48 horas en las condiciones de almacenamiento de los Bancos de Sangre.

La inoculación directa accidental puede ocurrir por un pinchazo con aguja o cuando se manipula material clínico infectado. En efecto, la sífilis de los dedos de las manos es más común en el personal médico.

La mayor incidencia se manifiesta en los jóvenes entre 18 y 30 años de edad. Los grupos de alto riesgo son las prostitutas, los homosexuales, los marinos y, en general, cuando se practica la promiscuidad sexual.

En las personas jóvenes se presenta con mayor frecuencia, dado que algunos de estos contactos estarán incubando la sífilis sin evidencia de enfermedad activa, el rastreo agresivo de los contactos y el tratamiento epidemiológico de todas las personas expuestas recientemente son aspectos importantes del control de la sífilis (es decir, todos los contactos deben ser buscados y tratados a menos que se puedan garantizar exámenes de seguimiento).

En México ha descendido la incidencia que en 1960 era de 70 casos por 100 000 habitantes, en 1994 se estimaba que es menor de 10 por cada 100 000 habitantes, hoy en día las cifras varían y pueden ser igual que hace 10 años o mayor, considerando que muchos casos no son notificados a las autoridades sanitarias.<sup>5 9</sup>

En 1995 la Secretaria de Salud crea en base del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (el cual es un programa de acción conformado por un conjunto de estrategias y acciones que permiten identificar y detectar los daños y riesgos para la salud), el SUIVE (Sistema Unico de Información para la Vigilancia Epidemiológica) el cual sistematiza la información de morbilidad y mortalidad, con participación de todo el sector.

Con el establecimiento del SUIVE, se homogenizaron los criterios, formatos y procedimientos de notificación en las distintas instituciones del Sistema Nacional de Salud.

El programa de acción Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica tiene cinco componentes:

- 1) Notificación semanal de casos nuevos de enfermedades
- 2) Red Hospitalaria para la Vigilancia Epidemiológica (RHOVE)
- 3) Sistema Epidemiológico y Estadístico de las defunciones (SEED)
- 4) Sistemas Especiales
- 5) Sistema Unico de Información de Laboratorio (SUILAB)

*Sistemas Especiales:* Hay enfermedades que por su magnitud, trascendencia, características o la gravedad de los daños que presenta en la población, son sujetos de la atención especial del SUIVE.

## SISTEMAS ESPECIALES

### **ENFERMEDADES TRANSMISIBLES**

- \_ Prevenibles por vacunación
- \_ Transmisibles por vector y zoonosis
- \_ ***VIH – SIDA e Infecciones de transmisión sexual***
- \_ Urgencias epidemiológicas y desastres  
Cólera
- \_ Micobacterias, Tuberculosis y Lepra
- \_ Influenza
- \_ Sistema de vigilancia epidemiológica simplificada
- \_ Vigilancia Internacional

### **ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES**

- \_ Registro histopatológico de Neoplasias malignas
- \_ Defectos al nacimiento
- \_ Lesiones por causa externa
- \_ Adicciones
- \_ Intoxicación por plaguicidas
- \_ Cáncer de mama (en proceso)
- \_ Diabetes
- \_ Padecimientos cardiovasculares
- \_ Salud Bucal

En base al trabajo elaborado por la SINAVE a nivel nacional, se puede publicar semanalmente y a todas las instituciones publicas del país, los casos de enfermedades transmisibles y no transmisibles por entidad federativa.

En lo que respecta a los casos de sífilis en los últimos tres años se tienen los siguientes resultados:

Cuadro 3:

*Vigilancia epidemiológica semana 52, 2001*

*Casos por entidad federativa de **Enfermedades de Transmisión sexual** hasta la semana epidemiológica 50 del 2001.*

ENTIDAD FEDERATIVA	SIFILIS CONGENITA		SIFILIS ADQUIRIDA	
	2001	2000	2001	2000
ACUMULADO	Acum.	Acum.	Acum.	Acum.
TOTAL NACIONAL	89	64	1681	1787

8

Cuadro 4:

*Vigilancia epidemiológica semana 52, 2002.*

*Casos por entidad federativa de **Enfermedades de Transmisión sexual** hasta la semana epidemiológica 50 del 2002.*

ENTIDAD FEDERATIVA	SIFILIS CONGENITA		SIFILIS ADQUIRIDA	
	2002	2001	2002	2001
ACUMULADO	Acum.	Acum.	Acum.	Acum.
TOTAL NACIONAL	91	94	1955	1827

8

Cuadro 5:

*Vigilancia epidemiológica semana 22, 2003.*

*Casos por entidad federativa de **Enfermedades de Transmisión sexual** hasta la semana epidemiológica 20 del 2003.*

ENTIDAD FEDERATIVA	SIFILIS CONGENITA		SIFILIS ADQUIRIDA	
	2003	2002	2003	2002
ACUMULADO	Acum.	Acum.	Acum.	Acum.
TOTAL NACIONAL	22	42	664	870

8

## II.4 PATOGENIA

Los microorganismos ingresan en los huéspedes susceptibles a través de las mucosas o de las diminutas abrasiones en la superficie cutánea que ocurren durante las relaciones sexuales, lo cual puede ser en horas a días, para ingresar a los linfáticos o en el torrente sanguíneo y se disemina en todo el organismo. Esto ocurre poco después del contacto, según lo demuestra el hecho de que los pacientes que han recibido transfusiones sanguíneas de donantes sífilíticos en el periodo de incubación seronegativo se han infectado. Casi todos los órganos de cuerpo pueden ser invadidos, incluido el Sistema Nervioso Central. La dosis infecciosa varía de un paciente a otro, pero en los conejos un inóculo que contiene solo cuatro espiroquetas puede establecer una infección. El microorganismo se divide cada 30 – 33 horas. Las lesiones clínicas aparecen cuando se alcanza una concentración de alrededor de 10 a la 7 microorganismos por gramo de tejido y el periodo de incubación es directamente proporcional al tamaño del inóculo.

Una vez ubicados en los tejidos subepiteliales los microorganismos se reproducen localmente en un sitio extracelular. En cultivo se adhieren a las células por medio de sus extremos ahusados y es probable que se adhieran a las células de los tejidos de esta misma forma. No todos los microorganismos se adhieren y muchos son transportados con rapidez a través de los vasos linfáticos hacia la circulación sistémica. Por lo tanto, incluso si la manifestación inicial de la enfermedad consiste en una lesión cutánea aislada, la sífilis es una enfermedad sistémica casi desde un principio.

Los treponemas pueden atravesar la barrera placentaria desde el torrente circulatorio de la madre infectada y causar la enfermedad en el feto.

Clínicamente, la sífilis puede ser dividida en distintos estadios: sífilis en incubación, primaria, secundaria, latente y tardía.

El período de incubación promedio es de tres semanas pero puede variar de 3 a 90 días.

El estadio primario se refiere al desarrollo de la lesión primaria, conocida como chancro, que ocurre en el sitio de inoculación. Las espiroquetas se demuestran fácilmente en las lesiones, en especial en las tempranas. Los chancros suelen cicatrizar en forma espontánea en 2 a 8 semanas pero a menudo persisten por periodos más largos en pacientes inmunocomprometidos.

El estadio secundario o diseminado se observa en 2 a 12 semanas, después del contacto. Este trastorno generalizado con manifestaciones parenquimatosas, constitucionales y mucocutáneas ocurre cuando está presente el mayor número de treponemas (alta carga antigénica) en el cuerpo, particularmente en el torrente sanguíneo. Los treponemas también se pueden demostrar en muchos otros tejidos, en especial en la piel y los ganglios linfáticos.

Una vez que cede el estadio secundario, el paciente ingresa en un periodo latente durante el cual el diagnóstico sólo puede efectuarse mediante una prueba serológica positiva para sífilis. Dado que las recaídas de las sífilis secundarias pueden ocurrir hasta 4 años después del contacto, este periodo está dividido en los estadios latente temprano (posibles recaídas) y latente tardío (recaídas muy poco probables. El 75% de las recaídas ocurren dentro del primer año y constituyen la consecuencia de una disfunción inmunológica en la inmunidad celular (por ejemplo el último trimestre del embarazo).

La sífilis tardía se refiere a la enfermedad terciaria clínicamente aparente o no que se desarrolla hasta en un tercio de los pacientes no tratados. La mayoría de estas lesiones afectan los vasa vasorum de la aorta o las arterias del sistema nervioso central o a ambos; el resto consiste principalmente en gomas. La piel, el hígado, los huesos y el bazo son los sitios más frecuentes para el desarrollo de gomas.

## II.5 CUADRO CLINICO

Al *Treponema pallidum* se le ha llamado el gran imitador, porque muchos de sus signos y síntomas son indistinguibles de otras enfermedades.

La sífilis tiene tres estadios, que están relacionados con el momento del contagio y pueden, o no estar correlacionados con la aparición de lesiones cutáneas o viscerales.<sup>3</sup>

### SIFILIS PRIMARIA

Llamada también sífilis precoz, es el nombre dado a la enfermedad durante las primeras dos a cuatro semanas después de la infección, y se caracteriza por la aparición de una lesión cutánea firme denominado chancro primario clásico, el cual comienza en el sitio de inoculación como una pápula única indolora. Aparece después de un periodo de incubación promedio de 21 días (intervalo de 3 – 90 días), se erosiona rápidamente y se indura. La base suele ser lisa y los bordes elevados y firmes y tienen una consistencia cartilaginosa característica. A menos que se infecte secundariamente, la úlcera tiene un aspecto limpio y carece de exudado. La lesión es indolora aunque ligeramente sensible al tacto y hay poco dolor o sangrado cuando la úlcera es raspada como para el examen de campo oscuro.

No obstante, aparecen chancros múltiples. También son comunes las lesiones atípicas o la ausencia de una lesión cutánea primaria. Las variaciones en la presentación dependen del número de treponemas inóculados, el estado inmune del paciente, la antibióticoterapia interpuesta y de si la lesión se infecta secundariamente. En voluntarios humanos sin evidencia de infección previa, un pequeño inóculo sólo produce una lesión papular, mientras que un inóculo grande producirá una lesión ulcerosa (chancro) en la que los treponemas se pueden identificar con facilidad.

Las personas con antecedentes de una infección sifilítica previa no desarrollan ninguna lesión o desarrollan una pápula pequeña negativa al examen de campo oscuro, que depende de cuanto tiempo su infección natural permaneció sin tratamiento. Por lo tanto, toda lesión genital debe plantear la sospecha de sífilis y deben realizarse estudios apropiados para establecer el diagnóstico.

El chancro se localizara en cualquier sitio en que ocurra la inoculación. Por supuesto, los genitales externos constituyen el sitio afectado con más frecuencia. Otros sitios comunes incluyen cuello uterino, boca, área perianal y conducto anal en la mujer y área perianal, conducto anal y boca en el hombre homosexual. Una infección secundaria de la lesión primaria es más común con lesiones orales y anales.

La adenopatía regional consiste en ganglios linfáticos indoloros, no supurados, firmes y moderadamente agrandados o bubones satélites acompañan a la lesión primaria.

El chancro cicatriza en 3 – 6 semanas (intervalo, 1 – 12 semanas) sin rastros o deja una cicatriz atrófica fina. Sin embargo, la adenopatía puede persistir por un periodo más prolongado.

Las manifestaciones de la sífilis secundaria con frecuencia se desarrollan mientras aún está presente el chancro.

Anatomopatológicamente, el chancro se caracteriza por una infiltración intensa de células plasmáticas e histiocitos diseminados, un engrosamiento proliferativo endotelial y fibroblástico concéntrico de los pequeños vasos sanguíneos y, finalmente, la endarteritis obliterante omnipresente y casi diagnóstica. <sup>6 7</sup>

Figura 2



*CHANCRO PRIMARIO SIFILÍTICO DEL PENE.*

3

La sífilis primaria debe diferenciarse principalmente de las infecciones por herpes virus, el chancroide y las lesiones genitales sobreinfectadas traumáticas. El herpes genital primario suele comenzar como una erupción eritematosa dolorosa que se desarrolla en grupos de vesículas acompañadas por adenopatía regional y síntomas sistémicos. Tiene una evolución de 10 – 14 días. El herpes genital recurrente es menos florido y se caracteriza por vesículas leves a moderadamente dolorosas y ausencia de adenopatía. Una erupción sifilítica nunca es vesicular excepto en la sífilis congénita. El chancroide se caracteriza por una o más úlceras induradas, exudativas y dolorosas asociadas con adenopatía sensible a la palpación que finalmente supuran si no son tratadas. La úlcera tiene bordes sobresalientes y sangran con facilidad.

## **SIFILIS SECUNDARIA**

La sífilis secundaria es la diseminación sistémica de la infección y la manifestación de la multiplicación de los treponemas en los ganglios linfáticos, el hígado, las articulaciones, los músculos, la piel y las mucosas, lejos del sitio del chancro primario.

Es el estadio más florido de la infección que resulta de la multiplicación y diseminación de la espiroqueta y dura hasta que se desarrolla una respuesta inmune que ejerce cierto control sobre la espiroqueta. Comienza de 2 – 8 semanas después de la aparición de un chancro, pero el tiempo es bastante variable. El chancro primario puede estar presente aún. Cabe destacar que, en el momento en que el proceso inmune local del huésped parece estar controlando las lesiones primarias, la espiroqueta se disemina ampliamente y alcanza su mayor número.<sup>6</sup>

Las manifestaciones de la sífilis secundaria son difusas y proteiformes. Las lesiones clásicas y más reconocidas ocurren en la piel. Se producen lesiones maculares, maculopapulares, papulares o lesiones pustulosas o variantes de todas ellas. Las lesiones vesiculosas se encuentran ausentes en ocasiones. Estas lesiones suelen comenzar sobre el tronco y las extremidades proximales como lesiones maculares separadas rosadas a rojas bilaterales de 3 – 10 mm de diámetro. Cualquier área superficial del cuerpo puede ser afectada. En general estas lesiones persisten desde algunos días hasta 8 semanas y a menudo evolucionan de máculas a pápulas rojas y en algunos pocos pacientes finalmente progresan hasta lesiones pustulosas (sífilis pustular). El grado de endarteritis e infiltración mononuclear perivascular progresa de la misma forma. Todas las erupciones diferentes pueden presentarse a la vez y se distribuyen ampliamente para afectar todo el cuerpo, en especial sobre las palmas y las plantas de manos y pies, localizaciones que sugieren firmemente el diagnóstico. Cuando son afectados los folículos pilosos (sífilis folicular), puede desarrollarse alopecia focal transitoria o adelgazamiento y pérdidas de las cejas y barba. A veces se desarrolla una descamación superficial (sífilides papuloescamosas). En las áreas intertriginosas húmedas y calientes (área perianal, vulva, escroto, caras internas de los muslos, piel, debajo de las mamas péndulas, surcos nasolabiales, hoyuelo del mentón, pliegues axilares y antecubitales, espacios interdigitales de las manos y pies) las pápulas crecen, coalescen y se erosionan para producir placas indoloras, amplias, húmedas, blanco grisáceas a eritematosas muy infecciosas llenas de espiroquetas en las membranas mucosas (labios, boca, faringe, amígdalas, vulva, vagina, glánde peniano, prepucio interno, cuello uterino, conducto anal). Estas lesiones denominadas parches mucosos, son típicamente una erosión superficial gris plateada rodeadas por una periferia roja. Ninguna de estas lesiones es dolorosa a menos que se infecte secundariamente.<sup>12</sup>

Durante las recaídas de sífilis secundaria, las lesiones cutáneas suelen ser menos floridas, de distribución asimétrica y más infiltradas, lo cual sugiere una respuesta inmune más eficaz del huésped. No obstante, los condilomas planos son muy frecuentes.

La sintomatología constitucional también es una manifestación común de la sífilis secundaria. Los síntomas incluyen hipertermia leve, malestar general, faringitis, laringitis, anorexia, pérdida de peso, artralgias y adenopatía generalizada indolora. El agrandamiento de los ganglios epitocleares es un hallazgo único que siempre debe sugerir el diagnóstico.

El sistema nervioso central es afectado hasta en un 40% de los pacientes como resultado de la siembra durante la espiroquetemia inevitable. La cefalea y el meningismo son frecuentes, se observa hiperproteíorraquia y recuentos linfocíticos elevados en el Líquido cefalorraquídeo en el 8 – 40 % de los pacientes, y se desarrolla meningitis aséptica aguda en el 1 – 2% de los pacientes. Los nervios craneanos individuales, especialmente del II – VIII, pueden ser afectados.

Prácticamente cualquier órgano del cuerpo puede ser afectado. La afectación renal puede ser en la forma de glomerulonefritis por inmunocomplejos (depósitos electrodensos subepiteliales). La proteinuria es frecuente, puede desarrollarse en síndrome nefrótico agudo y, rara vez, ocurre glomerulonefritis hemorrágica.

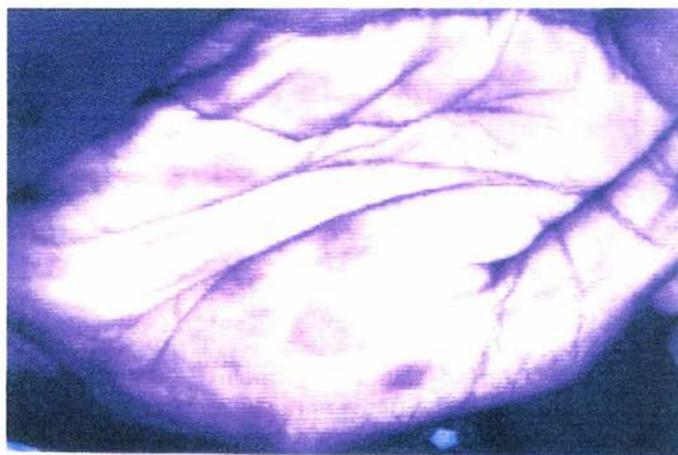
La hepatitis sífilítica se caracteriza por un nivel de fosfatasa alcalina en suero extraordinariamente alto, un contenido de bilirrubinemia normal o moderadamente alto y un cuadro histológico que incluye inflamación moderada con células polimorfonucleares y linfocitos, cierto daño hepatocelular, pero sin colestasis. Se produce con más frecuencia en conjunción con proctitis sífilítica y se observa generalmente con el coito anal. El tracto gastrointestinal también puede estar extensamente infiltrado o ulcerado, o ambas cosas, y puede estar diagnosticado erróneamente como un linfoma u otro cáncer. Una uveítis anterior, que suele ser leve y asintomática, se presenta en el 5 – 10% de los pacientes con sífilis secundaria y el diagnóstico es sugerido toda vez que la uveítis empeora con el tratamiento de corticoesteroides.

También puede ocurrir sinovitis, osteítis y periostitis.

Estos casos a menudo se caracterizan por dolor nocturno que aumenta por el calor

El diagnóstico diferencial de la sífilis secundaria es extenso y el apelativo “del gran imitador” es apropiado. <sup>3 6 7</sup>

Figura 3



*LESIONES PALMARES DE LA SÍFILIS SECUNDARIA* <sub>3</sub>

Cuadro 6 :

*MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA SIFILIS SECUNDARIA*

Manifestación	Porcentaje de casos
Piel	90
Erupción	
Macular	
Maculopapular	
Papular	
Pustulosa	
Condiloma plano	
Adenopatía generalizada	
Prurito	
Boca y fauces	35
Parches mucosos	
Erosiones	
Úlcera (aftosa)	
Lesiones genitales	20
Chancro	
Condiloma plano	
Parches mucosos	
Síntomas constitucionales	70
Fiebre de origen desconocido	
Malestar general	
Faringitis, Laringitis	
Anorexia, pérdida de peso	
Artralgias	
Sistema nervioso central	
Asintomáticas	8 – 40
Sintomáticas	1 – 2
Cefalea	
Meningismo	
Meningitis	
Oculares	
Diplopia	
Visión disminuida	
Otícos	
Acúfenos	
Vértigo	
Afectación de nervios craneanos (II – VIII)	
Renales	Inhabitual
Glomerulonefritis	
Síndrome nefrótico	
Gastrointestinales	Inhabitual
Hepatitis	
Invasión de la pared intestinal	
Artritis, osteítis y periostitis	Inhabitual

En la tabla queda representadas las diversas manifestaciones clínicas de la sífilis secundaria.

## **SIFILIS LATENTE**

Cuando las lesiones de la etapa secundaria se resuelven, la infección continúa en forma latente. Es por definición el estadio de la enfermedad en el que una prueba de anticuerpos específicos es positiva pero durante el cual no existen manifestaciones clínicas de sífilis, los hallazgos del Líquido cefalorraquídeo son normales y la radiografía de tórax es normal. No implica falta de progresión de la enfermedad. Puede obtenerse un antecedente compatible con sífilis primaria o secundaria, la exposición a una persona sífilítica o el nacimiento de un lactante con sífilis congénita. La sífilis latente temprana distingue el período (primeros 4 años) durante el que puede ocurrir una recaída (y por lo tanto, el paciente es infeccioso). El 90% de las recaídas ocurren en el primer año y cada episodio de recurrencia se torna menos florido con el tiempo. Las recaídas mucocutáneas son las más frecuentes.

La sífilis latente tardía se asocia con resistencia a la reinfección así como a la recaída infecciosa. Sin embargo, una mujer embarazada con sífilis latente tardía puede infectar a su feto in útero y una infección puede ser transmitida por sangre contaminada transfundida. Estos pacientes son tratados si tienen sífilis tardía.<sup>6 7 12</sup>

## **SIFILIS TARDIA**

Es la tercera etapa sintomática en la evolución natural de la enfermedad por lo cual se le llama también sífilis terciaria, se manifiesta por gomas cutáneas en los huesos y en órganos internos. Las lesiones cardiovasculares son de gran importancia, son frecuentes los aneurismas de las arterias, particularmente de la aorta. El sistema nervioso central, las tabes dorsal y la parálisis general progresiva, son las manifestaciones de mayor trascendencia.

En esta etapa del padecimiento los treponemas desaparecen del organismo, la infección no se transmite, pero las lesiones producidas son irreversibles e incluso son progresivas.

Puede producir enfermedad clínica años después de la infección inicial. En general se le denomina neurosífilis, sífilis cardiovascular o sífilis comatosa.

Cuadro 7:

---

### **SIFILIS TERCIARIA**

---

Gomas de localización en:

Piel  
Mucosas  
Laringe  
Estómago  
Hígado  
Riñones  
Aparato urogenital  
Lesión vascular  
Tabes dorsal  
Aortitis  
Aneurismas

---

Estas son las diversas manifestaciones clínicas que se presentan en la sífilis terciaria.<sup>2</sup>

## NEUROSIFILIS

La neurosífilis suele referirse a un estadio tardío de la enfermedad y no a la invasión frecuente (hasta del 40%) del sistema nervioso central que ocurre durante los primeros estadios de la enfermedad y que puede conducir o no a una neurosífilis meningea aguda.

La neurosífilis tardía suele dividirse en las fases asintomática y sintomática. Aunque esta clasificación reconoce la existencia de formas distintas de neurosífilis, casi siempre existe superposición con combinaciones de características meningo vasculares y parenquimatosas. No es sorprendente ya que la neurosífilis es fundamentalmente una meningitis crónica que afecta a todas las porciones del sistema nervioso central.

El diagnóstico de neurosífilis asintomática se le da a un paciente que no tiene ninguna manifestación clínica de neurosífilis pero que presenta una o más anomalías del líquido cefalorraquídeo que incluye pleocitosis, hiperproteíorraquia, hipoglucorraquia o una prueba positiva al VDRL. La producción local en el líquido cefalorraquídeo de anticuerpos contra el *treponema* es sumamente sugestiva de un caso activo de neurosífilis.

La incidencia de neurosífilis asintomática en los pacientes no tratados varía del 8 al 40%.

Con excepción de la pupila de Argyll Robertson y la *tabes dorsal*, los síntomas y signos de neurosífilis son inespecíficos y existen evidencias para sugerir que la neurosífilis sintomática puede presentarse hasta en el 4% de los pacientes con hallazgos normales en el líquido cefalorraquídeo. dado que la punción lumbar es necesaria para hacer el diagnóstico de neurosífilis asintomática y que está aparece al menos en el 40% de los pacientes.<sup>6 7 12</sup>

La neurosífilis sintomática tardía se divide en dos categorías clínicas mayores que han sido correlacionadas con hallazgos anatomopatológicos: neurosífilis meningo vascular y neurosífilis parenquimatosa. Sin embargo, ocurre mucha superposición. (Puede aparecer una meningitis sifilítica semejante a una meningitis aséptica durante el estadio secundario).

La neurosífilis meningo vascular se refiere al desarrollo de endarteritis obliterante típica, que afecta los pequeños vasos sanguíneos de las meninges, el *encéfalo* y la *médula espinal* y conduce a múltiples áreas pequeñas de infarto.<sup>6 7 12</sup>

La neurosífilis parenquimatosa se refiere a la destrucción real de las células nerviosas, principalmente en la corteza cerebral. Por lo tanto, la primera representa un proceso inflamatorio y la última uno degenerativo, pero siempre se presenta una mezcla de los dos procesos anatomopatológicos. La afectación vascular puede conducir a un amplio espectro de enfermedades que varían desde hemiplejía hasta déficits neurológicos progresivos que son el resultado de la destrucción gradual del tejido nervioso por la endarteritis de los pequeños vasos. Puede ocurrir hemiparesia, afasia y crisis focales o generalizadas y son más frecuentes ahora que antes.

La neurosífilis parenquimatosa incluye la *parálisis general progresiva* y la *tabes dorsal*, es el resultado de daño parenquimatoso difuso y es una combinación de manifestaciones psiquiátricas y hallazgos neurológicos. Las anomalías corresponden a la regla mnemotécnica paresis (paresia):

Personalidad (labilidad emocional, paranoia), afecto (descuido en el aspecto), reflejos (hiperactivos), ojos (pupilas de Argyll Robertson), sensorio (ilusiones, delirio, especialmente megalomanía, alucinaciones), intelecto (memoria reciente, juicio y reconocimiento disminuidos) y palabra (arrastrada). El daño medular (*tabes dorsal*) comprende principalmente desmielinización de la columna posterior, las raíces dorsales y los ganglios de las raíces dorsales que finalmente conducen al desarrollo de una marcha atáxica con base ancha y taconeo del pie, parestesias, dolores punzantes o lancinantes, trastornos vesicales,

incontinencia fecal, impotencia, pérdida de batiestesia y parestesia, arreflexia patelar y aquiliana y ausencia de sensibilidad termoalgésica.

Los trastornos oculares son frecuentes. La pupila de Argyll Robertson se refiere a una pupila pequeña irregular que se acomoda a la visión cercana pero no reacciona a la luz ni a los estímulos dolorosos. Puede aparecer atrofia óptica habitualmente en un período de meses a años. La degeneración nerviosa suele comenzar periféricamente y proseguir hasta el centro del nervio, para producir constricción concéntrica progresiva de los campos visuales, con retención de la visión normal.

Cualquier nervio craneano puede ser afectado, los más frecuentes son los pares VII y VIII (40%), lo cual conduce al desarrollo gradual de pérdida de la expresión facial, temblores de los labios, la lengua y los músculos faciales y dificultad para articular palabras.<sup>6 12</sup>

Cuadro 8

**CLASIFICACION DE LA NEUROSIFILIS**

<b>Manifestación</b>	<b>Casos(%)</b>
Meningitis sifilítica como complicación de la Sífilis secundaria	
Asintomática	8 – 40
Sintomática	1 – 2
Neurosífilis tardía asintomática	31
Neurosífilis tardía sintomática	69
Meningovascular	
Cerebromeningea	6
Difusa	
Focal	
Cerebrovascular	10
Medular	3
Parenquimatosa	
Tabética	30
Patética	12
Taboparética	3
Ocular	3
Diversas	2

2

Esta tabla indica las diversas manifestaciones clínicas que se pueden presentar en la neurosífilis en base a porcentajes.

Cuadro 9:

**MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA NEUROSIFILIS**


---

Meningovascular  
 Hemiplejía o hemiparesia  
 Convulsiones  
 Generalizadas  
 Focales  
 Afasia  
 Parenquimatosa  
 Parálisis general  
 Cambios en personalidad, afecto, sensorio, intelecto, reconocimiento y juicio  
 Reflejos hiperactivos  
 Trastornos del habla (palabra arrastrada)  
 Trastornos pupilares (pupilas de Argyll Robertson)  
 Atrofia óptica, temblores (rostro, lengua, manos, piernas)  
 Tabes dorsal  
 Dolores punzantes o lancinantes  
 Ataxia  
 Impotencia  
 Trastornos vesicales  
 Incontinencia fecal  
 Neuropatía periférica  
 Afectación de los nervios craneanos (II – VII)

---

Estas son las diversas manifestaciones clínicas presentadas en la neurosífilis. <sup>2</sup>

**SIFILIS CARDIOVASCULAR**

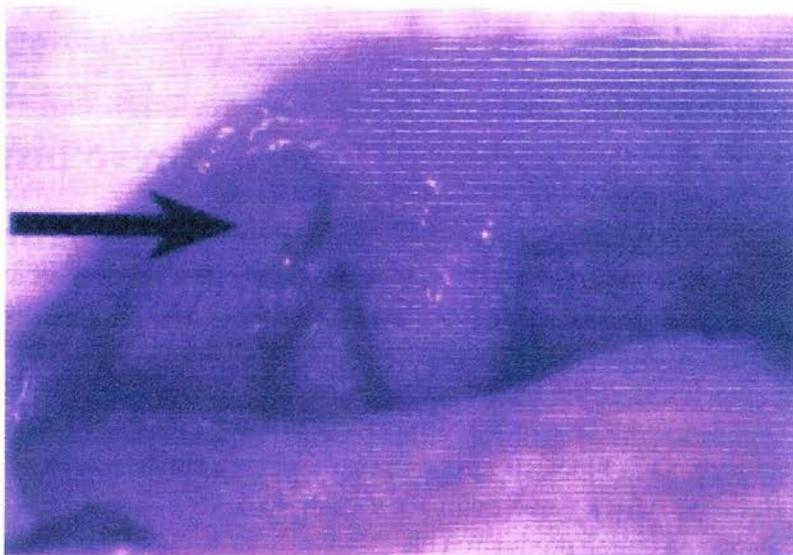
La lesión anatomopatológica subyacente de la sífilis cardiovascular es la endarteritis obliterante omnipresente, que en este caso afecta los vasa vasorum de la aorta. Esto conduce a necrosis de la media con destrucción del tejido elástico y posterior aortitis con un aneurisma sacular u, ocasionalmente, fusiforme. Existe predilección por la afectación de la aorta ascendente, que lleva a debilidad del anillo valvular aórtico y distorsión de las cúspides y produce regurgitación aórtica y estenosis de las arterias coronarias. El segmento transversal del arco aórtico es el siguiente afectado en frecuencia, mientras que la aorta por debajo de las arterias renales rara vez es afectada. La aortitis sífilítica sintomática se presenta en alrededor del 10% de los casos no tratados, pero las lesiones anatomopatológicas se pueden mostrar en el examen post mortem en hasta un 83% de los casos de neurosífilis no tratada. La aortitis sífilítica sintomática debe sospecharse toda vez que se observen calcificaciones lineales en las radiografías de tórax de la aorta ascendente, hallazgo rara vez observado en la enfermedad arterioesclerótica. Los aneurismas sífilíticos rara vez sufren disección. El compromiso neurológico es común en los pacientes con aortitis sífilítica. También pueden ser afectadas otras arterias grandes como la arteria temporal. <sup>2 6 7</sup>

### **SIFILIS BENIGNA TARDIA (GOMA)**

El goma es una lesión granulomatosa inespecífica que aparece en la sífilis tardía y rara vez se observa en la actualidad.

Estas lesiones indolentes se encuentran con más frecuencia en el sistema esquelético, la piel y el tejido mucocutáneos pero pueden desarrollarse en cualquier órgano. Pueden aparecer solas o ser múltiples y varían en tamaño desde defectos microscópicos hasta grandes masas tumorales. Tienen importancia clínica principalmente como causa de destrucción local. Las manifestaciones cutáneas varían desde nódulos superficiales hasta lesiones granulomatosas profundas, que pueden romperse para formar úlceras en sacabocado. La involución es seguida por el desarrollo de una cicatriz fina, atrófica y no contráctil dispuesta en patrones arciformes. La hepatitis comatosa puede ocasionar hipertermia leve, dolor y sensibilidad epigástricos a la palpación, y cirrosis final. Los gomas de los huesos pueden provocar fracturas o destrucción articular, mientras que los del tracto respiratorio superior pueden conducir a perforación del sistema nasal o el paladar. Las espiroquetas en estas lesiones son difíciles de visualizar en el examen microscópico. Un ensayo terapéutico de penicilina produce una respuesta rápida y espectacular. Los gomas constituyeron la complicación tardía más frecuente (aproximadamente 15%) observada en un estudio en Oslo. <sup>7 12</sup>

Figura 4



**GOMA CON RUPTURAY ULCERA DE LA PARTE SUPERIOR DEL PALADAR DURO DE LA BOCA**

## SIFILIS CONGENITA

La infección del feto in útero puede ocurrir en toda madre no tratada pero es más probable que ocurra durante los primeros estadios de la infección. El riesgo de infección fetal disminuye progresivamente después. La infección del feto antes del cuarto mes de gestación es rara: por lo tanto, el aborto temprano no se debe a sífilis. El tratamiento de la madre durante los primeros cuatro meses de embarazo asegura que el feto no se infectará. Según la gravedad de la infección, puede observarse aborto tardío, mortinatos, muerte neonatal, enfermedad neonatal o infección latente, que parecen deberse principalmente a disfunción del eje endocrino maternofetal, que produce niveles disminuidos de dehidroepiandrosterona producidas por las glándulas suprarrenales del feto.

El patrón clínico es muy variable, pero en general no existen hallazgos físicos anormales. En el período perinatal (forma del lactante), las lesiones más notables afectan los tejidos mucocutáneos y los huesos. El signo más temprano de sífilis congénita suele ser una rinitis (catarro nasal), que pronto es seguida por una erupción maculopapular descamativa difusa con desprendimiento extenso del epitelio, en particular sobre las palmas, las plantas y alrededor de la boca y el ano. En contraste con la sífilis adquirida, pueden desarrollarse una erupción vesicular y ampollas, estas lesiones están llenas de espiroquetas y tienen la endarteritis obliterante y los manguitos mononucleares perivasculares característicos en el examen microscópico que se observa en otras lesiones sifilíticas.<sup>7 10</sup>

Puede haber osteocondritis y pericondritis generalizadas que pueden afectar la arquitectura de todos los huesos del sistema esquelético, principalmente la nariz (nariz en silla de montar) y las metáfisis de las extremidades inferiores (arqueamiento anterior o tibias en sable). El hígado a menudo está muy infectado y asociado con esplenomegalia, anemia, trombocitopenia e ictericia. La espiroquetemia generalizada puede conducir a cambios inflamatorios difusos de prácticamente cualquier órgano del cuerpo. La muerte neonatal suele deberse a insuficiencia hepática, neumonía grave o hemorragia pulmonar. Puede desarrollarse afectación renal con glomerulonefritis por inmunocomplejos y puede aparecer alrededor del cuarto mes de vida. La sífilis congénita neonatal debe diferenciarse de otras infecciones congénitas generalizadas como rubéola, infección por citomegalovirus y toxoplasmosis.

Si el niño no tratado sobrevive los primeros 6 – 12 meses de vida, ingresa, con algunas excepciones notables, a un período latente. El desarrollo tardío de sífilis cardiovascular es raro, pero la queratitis intersticial es bastante frecuente. La fotofobia, el dolor, la inflamación circumcorneana y la vascularización superficial y profunda de la córnea pueden aparecer en cualquier momento entre los 5 y los 30 años de edad. La neurosífilis asintomática o sintomática también es frecuente en estos pacientes y se asemeja a la enfermedad en los adultos. La sordera del VIII par es particularmente común. La funisitis necrotizante, un proceso inflamatorio que afecta la matriz del cordón umbilical y se caracteriza por inflamación perivascular y endarteritis obliterante, es para todos los fines prácticos patognomónica de la sífilis congénita. Debe sospecharse clínicamente siempre que el cordón umbilical esté tumefacto y de color rojo.

Otros estigmas característicos incluyen atropatía recurrente y derrames bilaterales de rodilla, incisivos centrales superiores muy separados, con muescas centrales y forma de clavija (dientes de Hutchinson), prominencia frontal y maxilares poco desarrollados.

Dado que un tercio de las madres que dan a luz a niños sífilíticos no han tenido asistencia prenatal y aproximadamente el 50% han tenido una prueba serológica no reactiva durante el primer trimestre del embarazo, se justifican las pruebas serológicas en el momento del parto, especialmente en pacientes de alto riesgo. Las pruebas confirmatorias realizan un diagnóstico más exacto, así como la administración de penicilina al neonato prácticamente está libre de riesgos, se justifica el tratamiento de todos los neonatos de madres sífilíticas.<sup>2 7</sup>

Cuadro 10 :

***SIGNOS CLINICOS DE LA SIFILIS CONGENITA***

<b>Tempranos</b>	<b>Porcentaje de casos</b>
Osteocondritis	55
Catarro nasal	40
Erupción	40
Anemia	30
Hepatoesplenomegalia	20
Ictericia	20
Signos neurológicos	20
Adenopatías	5
Parches mucosos	5
<b>Tardíos</b>	
Prominencias frontales	
Maxilares cortos	
Nariz en silla de montar	
Mandíbula prominente	
Queratitis intersticial	
Sordera del octavo par	
Arco palatino alto	
Incisivo de Hutchinson	
Molares en mora	
Engrosamiento esternoclavicular	
Articulaciones de Cluton (tumefacción indolora	
Bilateral de rodillas)	
Tibias en sable	
Escápulas aladas	

En la tabla podemos observar las diversas manifestaciones clínicas que se pueden presentar en la sífilis congénita.<sup>2</sup>

## EVOLUCION DE LA SIFILIS NO TRATADA

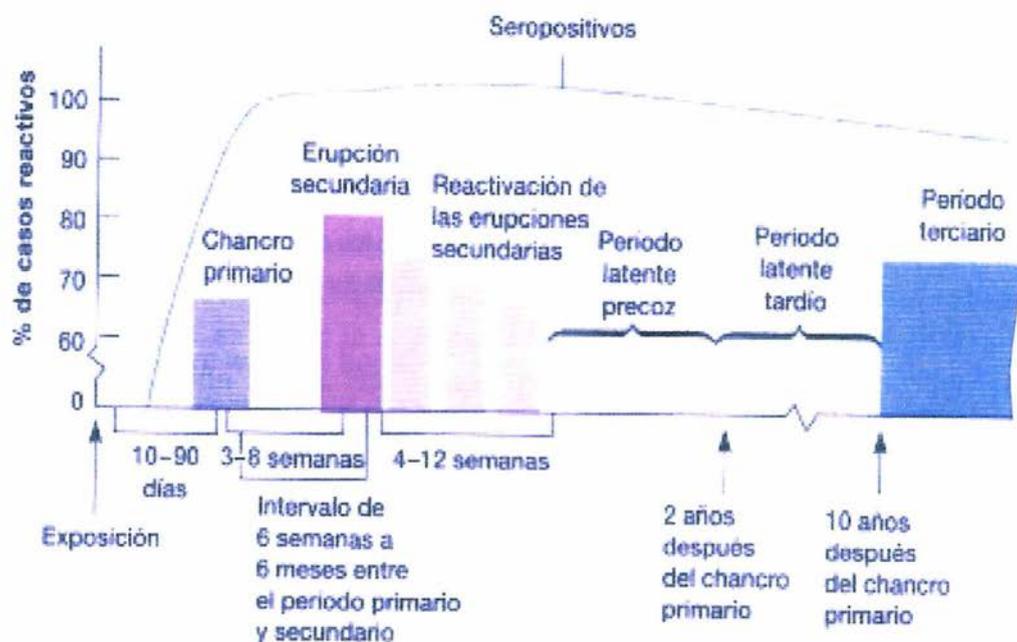


FIGURA 5.

En la figura (5) podemos observar las diversas etapas de la sífilis en los casos no tratados, en el cual se determina desde el tiempo de exposición, el tiempo que transcurre entre una etapa de la sífilis y otra, así como algunas de las manifestaciones clínicas características de algunas etapas de la enfermedad, en línea azul se determina la seropositividad de la sífilis la cual es equivalente a la producción de anticuerpos generados.

## II.6 DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

### **DIAGNOSTICO DIRECTO**

El diagnóstico de la sífilis se basa en la historia clínica, una exploración física cuidadosa, y el examen microscópico en campo oscuro. En la sífilis primaria, secundaria y sífilis congénita temprana, el examen de campo oscuro es el método de laboratorio más rápido y directo para establecer el diagnóstico. El examen de un trasudado seroso de lesiones húmedas como el chancro primario, condilomas planos o un parche mucoso es el más productivo ya que estas lesiones tendrán el mayor número de treponemas. Sin embargo el T. pallidum a veces puede demostrarse en lesiones cutáneas secas y ganglios linfáticos por aspiración salina (la solución salina debe estar libre de aditivos bactericidas). La superficie de la lesión sospechosa debe ser limpiada con solución salina y abrasionada suavemente con una gasa seca para no producir sangrado macroscópico. Después puede exprimirse el exudado seroso en un portaobjetos de vidrio, cubrirlo con un portaobjetos y examinarlo con microscopia de campo oscuro o de contraste de fase. Puede agregarse una gota de solución salina no bactericida si el preparado es muy espeso. *Treponema pallidum* tendrá un aspecto en sacacorchos y se moverá con un movimiento espiralado con una ondulación característica alrededor de su punto medio. Una lesión puede considerarse no sifilítica sólo después de efectuados tres exámenes negativos. La muestra de lesiones bucales carecen de valor ya que T. pallidum no puede distinguirse de los treponemas no patógenos. La dispersión de algunos eritrocitos indicará que la muestra es suficiente. La limpieza de la lesión con un antiséptico tópico o solución salina bactericida oscurece el diagnóstico ya que es difícil identificar los microorganismos muertos e inmóviles. Sin embargo, si se efectúa en forma accidental, puede utilizarse la inmunofluorescencia directa o indirecta para establecer la presencia del T. pallidum. La sensibilidad de esta prueba es del 75 – 80%.<sup>5 14 15</sup>

### **DIAGNOSTICO INDIRECTO**

Para el estudio de cualquiera de las pruebas serológicas para la sífilis, es necesario definir dos términos: *sensibilidad* y *especificidad*, y tener presente la diferencia entre ambos. Sensibilidad es la capacidad de la prueba para reaccionar en todos los casos de sífilis; es decir, que la prueba sea capaz de detectar los casos primarios, secundarios o terciarios de la enfermedad. Cuando una prueba permite la detección de todos los casos de sífilis, no se puede esperar que necesariamente diferencie a esta enfermedad de otras similares, aunque no sifilíticas, que también producen reacción ante la prueba. Las pruebas muy sensibles se utilizan nada más para hacer una selección preliminar.

Especificidad se refiere a la capacidad de una prueba para excluir los casos no sifilíticos.

Estas pruebas se aplican a los casos positivos de la prueba de sensibilidad y permiten descartar todos los casos cuya índole no es sifilítica.

Cuando no es posible realizar un diagnóstico directo es necesario, basarse en el diagnóstico indirecto –serológico– de la enfermedad cual, se ha convertido en el procedimiento más frecuente. Estos marcadores necesitan, aproximadamente, de unos 14 a 20 días para hacerse reactivos.

Las pruebas serológicas para la sífilis se dividen en dos grandes categorías: 1) las pruebas encaminadas a la detección de la presencia de anticuerpos contra la cardiolipina antigénica, el llamado anticuerpo de Wasserman, no treponémico e inespecífico 2) las pruebas de detección de anticuerpos dirigidos contra los antígenos treponémicos, específicos.

En general, las pruebas reactivas contra el anticuerpo de Wasserman se utilizan como pruebas de selección, mientras que las que reaccionan con el anticuerpo treponémico sirven como pruebas de especificidad para establecer el diagnóstico de la sífilis.<sup>14 16</sup>

Cuadro 11:

**Pruebas serológicas empleadas actualmente para el diagnóstico de la sífilis**

PRUEBAS	VALOR DE REFERENCIA	OBSERVACIONES
<i>No treponémicas</i>		
VDRL	No reactivo	
RPR	No reactivo	
USR	No reactivo	
TRUST	No reactivo	
ELISA	Cut-off	
<i>Treponémicas</i>		
TPHA	No reactivo	Suero, Hemaglutinación
FTA-ABS IgG e IgM	No reactivo	Suero y LCR
FTA-ABS-DS		Doble tinción
ELISA anti- IgG	Cut-off	Suero
ELISA anti-IgM	Cut-off	Suero
Western- Blot		Prueba confirmatoria
Inmunofluorescencia		Prueba confirmatoria
PCR	Controles (-) y (+)	Prueba confirmatoria

14

**CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS PRUEBAS SEROLOGICAS**

**Pruebas no Treponémicas:**

- **V.D.R.L.** (Venereal Research Disease Laboratory). Únicamente puede emplearse con suero; es un antígeno no particulado. La reacción que se obtiene con la muestra positiva es de floculación. Lectura microscópica.
- **R.P.R.** (Rapid Plasma Reagin). Puede emplearse con suero y plasma. Es un antígeno con partículas de carbón. Lectura macroscópica.
- **TRUST.** (Toluidine Red Unheated Serum Test). Puede realizarse con suero o plasma. Es el mismo antígeno del VDRL con partículas coloreadas con rojo de toluidina. Lectura microscópica.

- **U.S.R.** (Unheated Serum Reagin). Puede emplearse con suero. El antígeno no es particulado y la reacción es de floculación. Lectura microscópica.
- **E.L.I.S.A.** Se emplea con suero. Utiliza en la fase sólida antígenos del tipo VDRL.

Todas las pruebas **no treponémicas** se basan en antígenos compuestos de soluciones alcohólicas con cantidades determinadas de cardiolípidinas, colesterol y lecitinas. Miden simultáneamente inmunoglobulinas IgG e IgM frente a estas sustancias que son producidas en los tejidos dañados por el treponema o por otras enfermedades.

Puesto que no miden anticuerpos específicos frente a T. pallidum **su positividad no asegura la enfermedad sífilítica.**

Para su realización, el suero del paciente es mezclado con el antígeno en un soporte circular de diámetro estándar. Si existen anticuerpos se combinan formando una floculación que es leída microscópicamente (100 aumentos). El VDRL y elUSR (USR tiene el mismo antígeno del VDRL estabilizado con EDTA y colina) necesitan de un microscopio de 100 aumentos para su lectura y deberá realizarse meticulosamente tanto la preparación del antígeno como la lectura de la reacción. El antígeno VDRL debe de prepararse frecuentemente aunque puede estabilizarse, para su conservación durante unos días, mediante la adición de ácido benzoico al 1%. El reactivo de la prueba USR es más estable. Como dato importante se tiene documentado que **sólo la prueba de VDRL está validada para la detección de anticuerpos no treponémicos en LCR y, en consecuencia, es el único útil para el diagnóstico de la neurosífilis.**

Todas las pruebas no treponémicas pueden presentar fenómenos de prozona – **falsos negativos**- cuando las muestras son frecuentemente reactivas, por lo que es conveniente titularlas siempre. Esto es especialmente cierto cuando la prueba se realiza con muestra no diluida y con un procedimiento incorrecto (como dispensar el antígeno sobre la muestra no extendida en el círculo de reacción). La temperatura de los reactivos es igualmente importantísima en relación con la sensibilidad. También puede obtenerse un resultado negativo en las fases muy tempranas del período primario, incluso cuando la visualización de los treponemas es positiva.

Los **falsos positivos** no superan por lo general los títulos de 1/4 y pueden ser transitorios o permanentes según persistan o no más de seis meses. Las muestras hemolizadas o lipémicas pueden producir también este tipo de resultados. La prueba de RPR tiende a dar títulos más elevados que la prueba VDRL. Cuando se emplean para estudiar poblaciones todos los sueros reactivos deberán confirmarse con una prueba treponémica.

Las pruebas reaginicas son fundamentalmente para evaluar la eficacia de los tratamientos. Si es eficaz los títulos deberán disminuir significativamente (hasta 8 veces) durante los 6-12 meses siguientes a su inicio. Suele persistir reactividad a títulos muy bajos o en suero no diluido. Si el tratamiento se inicia en los estadios latentes o tardíos lo habitual es conseguir una disminución de los títulos, de forma muy lenta, y sólo en un 25-40% de los pacientes. En el resto, la persistencia de la seropositividad no indica ni fallo del tratamiento ni reinfección. <sup>14 15</sup>

### Pruebas treponémicas:

- **FTA-ABS 200.** (Inmunofluorescencia indirecta con absorción del suero) Antígeno de treponema cepa Nichols y absorbente de la cepa Reiter. Puede realizarse con suero y LCR.
- **FTA-ABS 200 DS.** (Inmunofluorescencia indirecta con absorción con doble tinción). Utiliza el mismo antígeno y absorbente que en la prueba anterior y puede llevarse a cabo sobre el mismo tipo de muestras. Emplea como antisuero una IgG marcada con isotiocianato de tetrametil rodamina y como contraste un suero antitreponema marcado con isotiocianato de fluoresceína.
- **TPHA.** (Microhemaglutinación). Solo homologada para suero. Utiliza eritrocitos sensibilizados con antígenos de Treponema cepa Nichols y absorbente de cepa Reiter.
- **Captia Syphilis M.** (ELISA de captura anti cadena pesada). Se realiza en suero. Su mayor utilidad se centra en el diagnóstico de la sífilis congénita, sobretodo la sintomática. Parece ser la prueba con mayor sensibilidad para la detección de esta clase de inmunoglobulina.
- **ELISA IgG.** Para utilizar con suero. Existen muchos estudios que demuestran su alta sensibilidad y especificidad.
- **FTA-ABS 19S IgM.** Para suero. Poca sensibilidad.
- **FTA-ABS LCR.** Utilizar LCR diluido 1/5.
- **Western blot.** Debe utilizarse como prueba de confirmación. Utiliza suero.

Estas pruebas se utilizaron principalmente para confirmar los resultados positivos obtenidos con las pruebas reagínicas. Producen escasos falsos positivos, un 1% FTA-ABS y muy pocos TPHA. Este hecho puede presentarse especialmente en la mononucleosis, lepra, enfermedades del colágeno, borreliosis y otras treponematoses patógenas, así como los adictos a drogas por vía parenteral. Todas ellas deben realizarse previa absorción del suero para eliminar la reacción cruzada con otros treponemas. No son útiles para seguir los tratamientos, ya que suelen permanecer positivas en el 85-90% de los pacientes tratados y curados. La FTA-ABS, en sus diferentes variantes, es una prueba compleja y está sometida a múltiples causas de error si no se estandarizan previamente todos los reactivos entre sí. Igualmente la lectura menos objetiva. Presenta aproximadamente un 1% de falsos positivos. El TPHA es uno de los métodos más sencillos de realizar ensayándose la muestra a una dilución de 1/80. No está demostrada la utilidad de cuantificar el resultado; **tampoco esta homologada para su empleo en LCR.** Produce menos falsos positivos que FTA-ABS existiendo estudios que demuestran su utilidad como prueba de rastreo.

ELISA Captia sífilis IgM es una prueba que se utiliza para el diagnóstico de sífilis congénita sobre muestras de suero. Existen trabajos que demuestran mayor sensibilidad que la prueba FTA-ABS IgM 19S en el diagnóstico de esta forma clínica en estadios tempranos sintomáticos y algo menor en los estadios tardíos. En las sífilis congénitas asintomáticas la sensibilidad de todas las pruebas para IgM son muy bajas de tal forma **que sólo un resultado positivo confirma el diagnóstico**. En cualquier caso los resultados negativos obtenidos con esta prueba deberán interpretarse junto con los datos que se tengan sobre el período de la enfermedad en el que inició en el tratamiento de la madre, si este fue correcto o no y los signos y síntomas del recién nacido. Su negatividad no descarta la enfermedad congénita.

Las pruebas de ELISA IgG pueden emplearse en sustitución de las treponémicas TPHA y FTA-ABS ya que diferentes estudios han demostrado su excelente sensibilidad y especificidad en la detección de este tipo de anticuerpos. Estas pruebas permiten la automatización de grandes cantidades de muestras y lecturas objetivas.

El empleo de FTA-ABS IgM en suero para el diagnóstico de sífilis aguda o congénita está cuestionado. Es un procedimiento no recomendable, ya que carece de sensibilidad y especificidad. Su empleo, en todo caso la modificación FTA-ABS 19S IgM, debería ir precedida de un fraccionamiento del suero aunque esto no modifica su falta de sensibilidad (30-35% de falsos negativos; por ello únicamente **un resultado positivo de esta técnica confirmaría el diagnóstico**). La complejidad técnica requerida para realizar correctamente esta prueba y mejorar su falta de sensibilidad no la hacen rentable en este momento.

Para el diagnóstico de neurosífilis se acepta que una prueba FTA-ABS negativa en muestra de LCR, probablemente más sensible que VDRL en este período, descarta la enfermedad.

La prueba de Western blot tiene una gran utilidad en la confirmación de enfermedad congénita cuando empleamos como revelador de la reacción anti IgM. Su sensibilidad es del 90% y la especificidad del 83%. <sup>14 15 16</sup>

Cuadro 12:

**Sensibilidad y especificidad de las pruebas en diferentes estadios**

	Primaria	Secundaria	Latente	Tardía	Especificidad
VDRL	78%	100%	95%	71%	98%
RPR	86%	100%	98%	73%	98%
USR	84%	100%	97%	?	99%
TRUST	85%	100%	95%	?	93%
FTA-ABS-DS	80%	100%	100%	96%	98%
TPHA	76%	100%	97%	94%	99%
Captia IgM*	90%	?	?	?	90%

\*Para sífilis congénita sintomática

Los datos obtenidos en la tabla están basados en un estudio comparativo realizado en Madrid España, en el cual puede haber variación de resultados. <sup>13</sup>

## **USO CLINICO DE LAS PRUEBAS DE SIFILIS**

Existe la creencia de que la utilización de las pruebas diagnósticas está predeterminada en el sentido de emplear las reagínicas para analizar gran número de muestras y las treponémicas para confirmar los resultados positivos obtenidos con aquellas. Este proceder, que es aceptable para rastrear poblaciones con baja prevalencia de la enfermedad (donantes de sangre), no es tan claro en los pacientes de riesgo, con clínica compatible o sospecha de enfermedad. Ante el diagnóstico de la infección debemos tener presente que:

1. Realizar en suero solo pruebas no treponémicas puede conducirnos a obtener falsos negativos en sífilis latentes tardías o en los períodos terciarios de la enfermedad.
2. Ensayar los sueros únicamente con pruebas treponémicas puede llevarnos a falsos negativos en los estadios primarios de la infección.
3. Ambas pruebas, por separado, pueden producir falsos positivos, por lo que el valor predictivo positivo individual de cada una de ellas se ve incrementado cuando se realizan conjuntamente.

Por todo ello se recomienda realizar los dos tipos de pruebas a todos los sueros que nos remitan para realizar un diagnóstico indirecto. En la mayoría de los casos el diagnóstico serológico del estadio de la enfermedad es imposible hacerlo si no se dispone de información clínica.

## **OBSERVACIONES PARA LA INTERPRETACION DE LOS MARCADORES SEROLOGICOS DE LA SIFILIS**

### **SIFILIS PRIMARIA**

Hay que tener siempre presente que:

- El diagnóstico directo es posible del producto de las lesiones clínicas compatibles con este período.
- Las pruebas serológicas no se hacen positivas hasta pasadas 1 – 4 semanas de la aparición del chancro.
- La prueba TPHA se dice ser menos sensible que FTA-ABS en este período y probablemente, tanto una como otra, menos sensibles que las pruebas VDRL o RPR.
- Patrones posibles: a) visión positiva de treponemas y serología negativa; b) visión positiva de treponemas con TPHA negativa y VDRL o RPR positivas; c) visión negativa de treponemas y serología positiva.

## **SIFILIS SECUNDARIA**

El diagnóstico es sencillo puesto que:

- El diagnóstico directo es posible en las lesiones secundarias.
- Las pruebas reagínicas y treponémicas son positivas en el 100% de los casos.

## **SIFILIS LATENTE PRECOZ / DE MENOS DE UN AÑO DE EVOLUCION**

Como norma encontramos que:

- No es posible el diagnóstico directo.
- Las pruebas reagínicas y treponémicas son positivas.
- Se observa una caída lenta pero progresiva de los títulos de las pruebas reagínicas que, con el paso del tiempo, pueden llegar a negativizarse.
- Existe una historia de lesión típica de secundarismo de menos de un año.

## **SIFILIS LATENTE TARDIA O DE MAS DE UN AÑO DE EVOLUCION**

El diagnóstico de certeza es más complicado. Podemos observar:

- Pruebas treponémicas positivas.
- Pruebas reagínicas positivas o negativas, según el tiempo de evolución.
- No existen síntomas clínicos (evaluar serológicamente para neurosífilis).

## **SIFILIS TERCIARIA**

El diagnóstico serológico es difícil. Es imprescindible conocer la historia y la terapéutica del paciente.

Por regla general, los datos clínicos suelen ser confusos.

- Pruebas treponémicas positivas en el 95% de los casos.
- Pruebas reagínicas negativas, al menos en el 30% de los pacientes.
- Investigar la presencia de síntomas clínicos de terciarismo: gomas, sífilis cardiovascular, neurosífilis, etc.

## CRITERIOS DE DIAGNOSTICO PARA LA NEUROSIFILIS

Para realizar el diagnóstico de neurosífilis es imprescindible que exista:

- Una prueba treponémica positiva en suero.
- VDRL positivo en LCR (75%).
- Aumento de la celularidad en LCR (>de 5 – 10 mononucleares/mm cubico).
- Proteínas de concentración superior a 40-100 mg / dl (sólo en el 30-40%).
- Recordar que tan sólo la prueba VDRL esta homologada para la detección de anticuerpos en LCR.
- En fase aguda, diseminativa, de la enfermedad, el 40% de las muestras de LCR presentan alteraciones transitorias, sin que ello signifique evolución hacia la neurosífilis.

Con el tratamiento deben descender las células a valores normales, seguido de la normalización de las proteínas. El estudio seriado del título de VDRL no siempre demuestra un descenso. <sup>14 15 16</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día que sabemos que la evolución de enfermedades se sigue dando, se da la necesidad de que el diagnóstico por el laboratorio sea lo mas preciso posible, por lo tanto, se ha implementado ya, equipo automatizado y reactivos que pueden tener mayor sensibilidad y especificidad, de la misma forma nos damos cuenta que los métodos de laboratorio que antes se empleaban ahora llegan a ser deficientes por su muy baja sensibilidad y especificidad, de todo lo mencionado son pocas las pruebas que se siguen realizando que no sean tan sensibles y específicas, pero algunas de ellas no tienen tanta relevancia para el diagnóstico clínico, pero en especial el VDRL es una prueba de la cual derivará un resultado que será relevante para el paciente, ¿ Pero que tan confiable puede ser esta prueba hoy en día?. Las pruebas no treponémicas incluyendo al VDRL, el cual se utiliza desde 1926 en México y otros países sin tener cambio alguno; se sabe que en estos tiempos es una prueba que si tiene una alta sensibilidad, pero también tiene una muy baja especificidad lo cual la hace una prueba muy poco confiable, existiendo otras con mayor sensibilidad y especificidad (pruebas treponémicas), y algunas de ellas también económicas y rápidas (TPHA).

Al realizar un estudio comparativo con mujeres embarazadas para el diagnóstico de sífilis, empleando una prueba treponémica y dos no treponémicas se puede obtener un resultado que sea confiable, pero también tendremos un comparativo de prueba del cual expondrá la sensibilidad y especificidad de cada prueba, lo cual nos ayudara a obtener la prevalencia del estudio comparativo pero también se tendrá mayor confiabilidad en el diagnóstico de sífilis en el grupo de pacientes en estudio al confirmar los estudios que así salgan reactivos.

La problemática a resolver, es demostrar que se sigue empleando una técnica que es obsoleta y que a pesar de todo se sigue empleando como prueba de escrutinio a nivel nacional, sin saber que no es del todo confiable, y cuando encontramos un resultado reactivo, se puede realizar alguna prueba confirmatoria y determinar si en realidad es positiva a sífilis ó negativa, pero que ocurre cuando se tienen resultados falsos negativos. ¿Que hacer ante esta situación.? Aún no se tiene el parámetro real del impacto de esta enfermedad, ya que es muy común que muchos de los padecimientos no se presenten en el paciente ó de igual manera se puedan confundir con otras enfermedades, la estadística encontrada a nivel nacional, por la SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica), solo nos refiere casos reportados por pruebas reactivas a VDRL ó RPR, pero cuantas pruebas falsas negativas, no se han diagnosticado, por no emplear ninguna prueba Treponémica; lo que se busca en el desarrollo de este estudio es tratar de hacer notar al personal médico que la diferencia entre una prueba y otra (treponémicas y no treponémicas), es enorme para poder obtener un resultado confiable, y en el caso de mujeres en etapa gestacional no solo puede afectar a la paciente sino también a su producto, teniendo consecuencias que a la larga pueden ser irreversibles por no tener un diagnóstico efectivo.

#### **IV. OBJETIVOS**

- Valorar la prevalencia y el grado de diagnóstico en una prueba Treponémica en comparación con dos pruebas no treponémicas para la detección de anticuerpos contra *Treponema pallidum*, en mujeres embarazadas que acuden a su control prenatal en el Hospital General de Ticoman.
- Conocer la importancia que se tiene al emplear una prueba de mayor especificidad y sensibilidad en estudios de diagnóstico para sífilis en mujeres embarazadas.
- Concentrar información que nos permita conocer los antecedentes generales de los pacientes en estudio; en relación con los resultados obtenidos y datos gineco-obstétricos de las pacientes, empleando como apoyo el expediente clínico.

#### **V. HIPÓTESIS**

Basándonos que las pruebas treponémicas tienen mayor especificidad, sensibilidad y confiabilidad, que las pruebas no treponémicas, teóricamente demostrado, la identificación de sífilis en muestras en mujeres en etapa gestacional positivas, obtendrán resultados más confiables si se utilizan las pruebas treponémicas que las no treponémicas demostrando así que tanto la prevalencia como el grado de diagnóstico obtenido al final será diferente.

## DISEÑO EXPERIMENTAL

### DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo y no aleatorio.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Mujeres que se encuentran en etapa gestacional y que acuden a consulta externa del Hospital para su control prenatal.

### UNIVERSO.

El número de muestras que se reciban en los próximos seis meses, iniciando con muestras obtenidas desde el mes de enero y terminando el mes de junio.

### FUENTES.

Primarias directas

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes que acudan para su control prenatal; así como de aquellas que cursan con un estado patológico del embarazo, independiente de la edad gestacional por la que cursa.

### VARIABLES.

#### DEPENDIENTES

- Embarazo normoevolutivo
- Embarazo patológico
- presencia de sífilis

#### INDEPENDIENTES

- Edad de la paciente
- Paridad ( número de embarazos)
- Número de semanas de gestación
- Nivel socioeconomico

## VII. MATERIAL Y METODOS

### VII.1 EQUIPO PARA LA DETERMINACION DE VDRL (GERENCIA GENERAL DE BIOLOGICOS Y REACTIVOS)

#### MATERIAL NECESARIO

1. Solución salina 0.9%.
2. Laminillas de vidrio de 5 x 7 cm con anillos de cerámica de aproximadamente 14 mm de diámetro. Cada anillo debe rayarse con lápiz grueso para evitar que se salga el suero.
3. Jeringas tipo luer de 1 a 5 ml de capacidad.
4. Aguja hipodérmica calibre 23 con bisel o calibre 18 sin bisel.
5. Pipetas serológicas de 1 ml, divididas en centésimos, de 5 y de 10 ml en décimos.
6. Frasco redondo de fondo plano con 35 mm de diámetro y 30 ml de capacidad con tapón de rosca o esmerilado y de boca estrecha.
7. Tubos de ensayo de 13 x 75 mm.
8. Agitador mecánico ajustable a 180 rpm, capaz de circunscribir un círculo de 1.9 cm de diámetro.
9. Baño María a 56° C.
10. Microscopio de luz con ocular 10x y objetivo 10x.
11. Cronómetro.
12. Reloj de intervalos.

NOTA: La preparación de la suspensión antigénica así como la prueba se realizan a una temperatura ambiente entre 23° C y 29° C.

#### REACTIVOS

Antígeno VDRL. Mezcla de cardioplipina 0.03%, colesterol 0.9% y lecitina 0.21% +/- 0.01% en etanol absoluto, estable a temperatura ambiente, bien cerrado y protegido de la luz.

Solución Amortiguadora Para VDRL Fosfato de sodio secundario anhidro 0.0037%, fosfato de potasio primario 0.017%, DOWICIL al 1%, 0.1 ml y cloruro de sodio 1%. estable a temperatura ambiente bien cerrado y protegido de la luz.  
pH 6 +/- 0.1 :

#### COLECCIÓN Y PREPARACION DE MUESTRAS

1. Tomar de 3 a 5 ml de sangre del paciente y dejarla coagular, centrifugar y separar el suero, que debe ser amarillento y transparente.
2. Calentar el suero en baño de agua a 56° C por 30 minutos. Examinar los sueros al retirarlos del baño, no deben contener películas, en caso afirmativo, volver a centrifugar.
3. Antes de probar los sueros deben dejarse reposar para que tomen la temperatura ambiente (la reactividad de la prueba aumenta o disminuye con la temperatura).
4. Calentar a 58° C por 10 minutos los sueros que se vayan a probar después de 4 horas de período original de calentamiento.

## PRUEBA CUALITATIVA EN LAMINILLAS.

1. Pipetear 0.05 ml de cada suero preincubado (30min 56°C.) y puesto a temperatura ambiente en cada anillo de cerámica rayado con lápiz graso. El suero debe extenderse libremente en la superficie del anillo, en caso de no ser así debe cambiarse la laminilla porque está sucia.
2. Agregar una gota (1/60 ml) de la suspensión antigénica en cada anillo con suero, con una jeringa y aguja previamente calibrada.
3. Agitar las laminillas por 4 minutos en el agitador mecánico a 180 rpm. Es de utilidad poner las laminillas en tablas de madera con límites del tamaño de las laminillas, para que éstas no se desplacen en la agitación.
4. Leer al microscopio con ocular 10x y objetivo 10x. Inmediatamente después de la agitación.
5. Reportar los resultados de la manera siguiente:

<u>Lecturas</u>	<u>Reporte</u>	
Grumos medianos y grandes	Positivo	P
Grumos pequeños	Positivo débil	PD
Sin grumo o con ligera aspereza	Negativo	N

6. Ocasionalmente aparecen reacciones de prozona en las que se observa un suero positivo débil o negativo riguroso atípico.  
Esta reacción ocurre cuando hay un exceso de reagina y se presenta una inhibición parcial o total de reactividad diluyendo el suero.  
Se recomienda hacer la prueba de cuantitividad a todos los sueros positivos, positivos débiles o negativos rugosos, estos dos últimos para descartar el fenómeno de prozona.

## PRUEBA CUANTITATIVA

La reacción cuantitativa se hace diluyendo previamente el suero con solución salina (Cloruro de sodio al 0.9%) recién preparada. Cada dilución se trata como un suero original según el método descrito en la reacción cualitativa.

- 1.- En una serie de 5 ó mas tubos de ensayo de 13 x 15 mm poner 0.5 ml de solución salina.
- 2.- Añadir al tubo uno, 0.5ml de suero previamente probado cualitativamente.
- 3.- Mezclar bien con la pipeta absorbiendo y expeliendo dos o tres veces.
- 4.- Pasar 0.5ml de la dilución anterior al tubo número dos.
- 5.- Repetir los pasos 3 y 4 hasta el último tubo, que quedara con un volumen de 1 ml.
- 6.- Con cada dilución repetir la técnica descrita en la prueba cualitativa en la laminilla.
- 7.- Repetir los resultados en términos de la máxima dilución del suero que produzca reacción francamente positiva (no débilmente positiva).

## VII.2 RPR – NOSTICON II.

### PRESENTACION DEL EQUIPO.

- 5 viales con la suspensión de antígeno VDRL modificado (2ml/vial). Conservante: azida sódica al 0.1%.
- 2 viales con control positivo (1ml/vial). Anticuerpo anti-Treponema pallidum en suero humano.
- 2 viales con control negativo (1ml/vial). Suero humano. Conservante: azida sódica al 0.1%.
- Portaobjetos desechables con 10 círculos de prueba cada uno.
- Pipetas de plástico desechables.
- 2 gomeros para las pipetas.
- Espátulas de plástico desechables.
- 2 botellas de plástico con dispensador.
- 2 agujas para dispensar.
- Agitador capaz de alcanzar 100 rpm.

### ESPECIMEN

Puede utilizarse tanto plasma como suero. Las muestras no deben presentar hemólisis ni contaminación bacteriana.

Si las muestras no van a analizarse inmediatamente deben conservarse a 2 – 8° C. Si tienen que conservarse más de 24 horas, mantenerlas a -20° C.

### METODOLOGIA.

1. Pipetear con una pipeta y un gomero la cantidad suficiente de muestra y dispensar una sola gota en un círculo del portaobjetos prueba. Utilizar una pipeta nueva para cada muestra. Es importante mantener la pipeta en posición vertical para asegurar un pipeteado preciso.
2. Utilizando una espátula, esparcir la muestra por toda el área del círculo.
3. Asegurarse de que la suspensión del antígeno sea homogénea agitando suavemente la botella de plástico con dispensador que contiene el antígeno. Situar la botella en posición vertical y dispensar una sola gota en el mismo círculo prueba.
4. Situar inmediatamente el portaobjetos en un agitador automático y agitarlo durante 8 minutos a 100 rpm.

## LECTURA DE RESULTADOS.

Leer los resultados inmediatamente transcurridos los 8 minutos. Leer a simple vista y preferentemente con luz natural.

Una reacción **negativa** viene dada por la acumulación de carbono uniforme en el centro del círculo o bien por la suspensión de una coloración uniforme gris por todo el círculo de prueba.

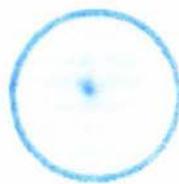
Una reacción **positiva débil** se detecta por la acumulación de finos agregados negros circundados por un área difusa de finos agregados negros.

Una reacción **positiva** se observa la producción de agregados negros observados normalmente por todo el círculo de prueba.

Para llevar a cabo una evaluación semicuantitativa preparar unas diluciones seriadas de la muestra en solución fisiológica y analizar cada dilución tal como se ha descrito anteriormente.



NEGATIVO



NEGATIVO



DEBILMENTE POSITIVO



POSITIVO

### VII.3 PRUEBA DE AGLUTINACION PASIVA DE PARTICULAS PARA LA DETECCION DE ANTICUERPOS AL *Treponema pallidum*. (TPPA SERODIA)

#### COMPONENTES DEL EQUIPO.

El Kit contiene suficientes reactivos para efectuar 100, 220 y 600 test cualitativo. Cada kit contiene los siguientes reactivos y accesorios:

- Solución reconstituyente (líquido)  
Se usa para reconstituir las partículas sensibilizadas y no sensibilizadas. Este reactivo contiene 0.06 (p/v) de azida sódica por vial como conservante.
- Diluyente de muestras(líquido)  
Se usa para diluir las muestras. Este reactivo contiene 0.1% (p/v) de azida sódica por vial como conservante.
- Partículas sensibilizadas (lío­filizado).  
Preparación liofilizada de partículas de gelatina, sensibilizadas con *Treponema pallidum*. Se reconstituye añadiendo la cantidad indicada de solución reconstituyente. La solución reconstituida contiene 0.079% (p/v) de azida de sodio por vial como conservante.
- Partículas no sensibilizadas (lío­filizado).  
Preparación liofilizada de partículas de gelatina inertes. Se reconstituye añadiendo la cantidad indicada de solución reconstituyente.
- Control positivo (líquido).  
El control está preparado con suero de conejo con anticuerpo al *T. pallidum*. El control debería mostrar un título de 1:320 (dilución final) al ser ensayado de acuerdo al procedimiento.

#### MATERIAL REQUERIDO NO PROVISTO.

Policubetas Fastec fondo en U.	
Dilutores.	25 microlitros.
Goteros de pipetas calibrados.	25 microlitros.
Pipetas.	Micropipetas y pipetas volumétricas.
Goteros.	
Agitador de placas (mezclador automático).	
Visor de placa.	
Puntas.	

## PROCEDIMIENTO.

1. Colocar 4 gotas (100 microlitros) de diluyente de muestra en el pocillo 1, y una gota (25 microlitros) en el pocillo 2 a 4, usando un gotero de pipeta calibrado.
2. Agregar 25 microlitros de muestra en el pocillo 1 con micropipeta.
3. Llenar la micropipeta o el dilutor con 25 microlitros de la solución diluida en el pocillo 1 y mezclar bien. Transferir 25 microlitros de la mezcla de la muestra y diluyente al pocillo 2. Mezclar bien y repetir este procedimiento nuevamente en los pocillos 2, 3 y 4 para obtener diluciones seriadas dobles.
4. Colocar una gota (25 microlitros) de partículas no sensibilizadas en el pocillo 3 y una gota (25 microlitros) de partículas sensibilizadas en el pocillo 4 usando los goteros provistos en el kit.
5. Mezclar el contenido de los pocillos vigorosamente (por unos 30 segundos) usando un mezclador de placas (mezclador vibrador automático). NO USAR ROTADOR. Cubrir la placa y dejarla en reposo a temperatura ambiente ( 15° - 30°C) por 2 horas antes de la lectura. La incubación podrá durar toda la noche sin diferencias perceptibles en los patrones.

## PROCEDIMIENTO CUALITATIVO

POCILLO No.	1	2	3	4
Diluyente de muestra (microlitros)	100	25	25	25
Muestras (microlitros)	25	25	25	25
Dilución de la muestra	1:5	1:10	1:20	1:40
Partículas no sensibilizadas (microlitros)			25	
Partículas sensibilizadas (microlitros)				25
Dilución final			1:40	1:80
Mezclar, cubrir la placa e incubar por 2 horas Interpretación.				

Se recomienda que las muestras con reacción positiva o no concluyente sean confirmadas por medio del ensayo cuantitativo para una exacta interpretación.

## TEST CUANTITATIVO

1. Colocar 4 gotas (100 microlitros) de diluyente de muestra en el pocillo 1, y una gota (25 microlitros) en los pocillos 2 al 12.
2. Agregar 25 microlitros de muestra en el pocillo 1 con una micropipeta.
3. Llenar la micropipeta o el dilutor con 25 microlitros de la solución diluida del pocillo 1 y mezclar bien. Transferir 25 microlitros de la mezcla de muestra y diluyente al pocillo 2. Mezclar bien y repetir este procedimiento nuevamente hasta el pocillo 12 para obtener diluciones seriadas dobles.

4. Colocar 1 gota (25 microlitros) de partículas no sensibilizadas en el pocillo 3 y 1 gota (25 microlitros) de partículas sensibilizadas en los pocillos 4 a 12 usando los goteros del kit.
5. Mezclar el contenido de los pocillos vigorosamente (por unos 30 segundos) usando un mezclador de placas (mezclador vibrador automático). NO USAR ROTADOR. Cubrir la placa y dejarla en reposo a temperatura ambiente (15-30° C) por 2 horas antes de la lectura. La incubación podrá durar toda la noche sin diferencias perceptibles en los patrones.

**PROCEDIMIENTO CUANTITATIVO Y DEL CONTROL POSITIVO**

<b>POCILLO No.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
Diluyente de muestra	100	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Muestras o control positivo (microlitros)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Dilución de la muestra	1:5	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5120	1:10240
Partículas no sensibilizadas			25									
Partículas sensibilizadas				25	25	25	25	25	25	25	25	25
Dilución final			1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5120	1:10240	1:20480
Mezclar, cubrir la placa e incubar por 2 horas												
Interpretación												

**INTERPRETACION.**

Colocar con cuidado la policubeta en un visor de placas y comparar los patrones de aglutinación con los del control de reactivos e interpretar de acuerdo con los criterios que se muestran en la tabla siguiente:

**INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS**

<b>PATRONES DE AGLUTINACION DE LAS PARTICULAS</b>	<b>LECTURA</b>	<b>INTERPRETACIÓN</b>
Partículas concentradas en forma de botón en el centro del pocillo con un contorno externo redondeado y liso	( - )	No reactivo
Partículas concentradas en forma de anillo compacto con un contorno externo redondeado y liso	( + ) ( - )	No concluyente
Anillo grande bien definido, con un contorno irregular y aglutinación periférica	( + )	Reactivo
Partículas aglutinadas extendidas cubriendo la superficie del pocillo uniformemente	( ++ )	Reactivo

## CRITERIO DE INTERPRETACION

## • REACTIVO

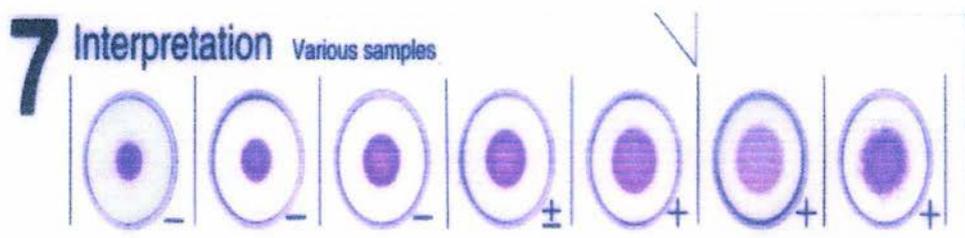
Una muestra que da reacción negativa con partículas no sensibilizadas (dilución final 1:40 ) pero que presenta aglutinación con las partículas sensibilizadas (dilución final 1:80) se considera positiva con el kit. Sin embargo, se recomienda llevar a cabo el ensayo cuantitativo para una interpretación más exacta.

## • NO-REACTIVA

Una muestra que da no reactiva con partículas sensibilizadas (dilución final 1:80) se considera una reacción no reactiva con el kit.

## • NO CONCLUYENTE

Una muestra que da reacción negativa con partículas no sensibilizadas (dilución final 1:40) pero presenta una reacción +/- con las partículas sensibilizadas (dilución final 1:80), se considera no concluyente ó indeterminada. En ese caso, sin embargo, se recomienda efectuar el ensayo cuantitativo para una interpretación más exacta.



## VIII. RESULTADOS.

Graficando los resultados que se obtuvieron del comparativo de prueba entre las pruebas no treponémicas con la prueba treponémica, se puede realizar el siguiente análisis:



ESTUDIO	NEGATIVOS	REACTIVOS	POSITIVOS	PREVALENCIA
VDRL	104	0	0	0%
RPR	104	0	0	0%
TPPA	103	1	1	0.96%

De las muestras obtenidas para su proceso de los tres marcadores comparativos para sífilis, las pruebas no treponémicas (VDRL y RPR), no presentarán ningún caso reactivo, por lo cual presentarán todas las muestras negativas, y obteniendo una prevalencia del 0%.

En lo referente a la prueba treponémica (TPPA), se encontrarán 103 muestras negativas y una muestra reactiva la cual, se realiza la repetición de la prueba resultando nuevamente reactiva. Basandonos en las indicaciones del fabricante referente a los criterios de interpretación, que recomiendan que ante una prueba reactiva, se debe llevar a cabo el ensayo cuantitativo para una interpretación más exacta.

Se realiza el procedimiento cuantitativo de la muestra reactiva, obteniendo al final una prueba reactiva, con un título de 1:640.

Finalmente se realiza a esta muestra una prueba confirmatoria (FTA-ABS), y se obtiene un resultado **POSITIVO**.

Realizando una revisión en el expediente de la paciente positiva en los estudios treponémicos (TPPA y FTA-ABS), se consiguieron los siguientes datos:

#### DATOS GENERALES

No. PROG.	EDAD	ESTADO CIVIL	LUGAR DE RESIDENCIA	ESCOLARIDAD
97	29 AÑOS	CASADA	D.F. GUSTAVO A. MADERO	4° PRIMARIA

#### ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS

INICIO MENSTRUAL	No. DE GESTAS	No. DE PARTOS	No. DE ABORTOS	OBITOS	F. ULTIMA DE PARTO
11 AÑOS	6	5	0	0	AGOSTO/ 02

**NOTA.** En el último parto registrado por la paciente, se reporta un recién nacido muerto a la semana del parto, el diagnóstico final de fallecimiento del recién nacido lo reporta como una probable **isoimmunización materno fetal.**

#### ANTECEDENTES PSICOSEXUALES

I.V.S.A	No. PAREJAS SEXUALES	RITMO MENSTRUAL	METODO ANTICONCEPTIVO	INFECCIONES VENEREAS
11 AÑOS	2	IRREGULAR	NINGUNO	SIN REGISTRO

**IVSA.** - INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA.

#### ULTIMO REPORTE DE LABORATORIO

Dentro de los datos importantes rescatables de laboratorio clínico se encontro:

##### Examen general de orina:

Color: Amarillo turbio

Densidad : 1.025

PH: 6.0

Nitritos: Positivo

Sedimento: Escaso con células epiteliales escasas

Leucocitos : 2 x campo

Bacterias: Abundantes

##### Biometría Hemática

Leucocitos: 9600 x mm cúbico

Hemoglobina: 11.8 g/ dl

Hematocrito: 32 %

Plaquetas: 300 000 x mm c.

Glucosa : 82 mg / dl.

**Grupo Sanguíneo:** “ O “ Rh: POSITIVO

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## ULTRASONIDO

El reporte del último ultrasonido, se realiza cuando la paciente tiene 31.5 semanas de gestación, en base a la fecha última de menstruación, a lo cual el médico ultrasonografista registra su resultado al estudio realizado:

Se presenta ultrasonografía, con producto único vivo, cefálico, líquido amniótico en cantidad normal; Placenta posterior grado I y II. Por diámetro biparietal y longitud femoral corresponde a un producto con 27 semanas de desarrollo.

Al terminar el trabajo experimental, observar los resultados, analizarlos y darnos cuenta que hay un marcador de una paciente positivo para sífilis, era muy importante reunir los resultados obtenidos con el historial médico del paciente, en el cual nos dimos cuenta de algunos puntos muy importantes que no tan solo involucra la prevalencia de un estudio comparativo sino también el grado de diagnóstico, que puede ser mas exacto para la valoración médica en el paciente.

Dentro del análisis en el expediente médico, llama mucho la atención, el inicio tan temprano (11 años), de la vida sexual de la paciente, el cual es, en el mismo año que la paciente presenta su inicio menstrual.

Otro punto importante es el número de gestas que presenta la paciente (6), pero el último parto presentó a la semana el deceso del producto, el cual se diagnosticó como un fallecimiento por una probable isoimmunización materno fetal, es de importancia saber que no se tiene la exactitud del diagnóstico, y que otra pudo haber sido la causa del fallecimiento del producto, en los estudios prenatales realizados a la paciente en la gesta V se hace notar un resultado de VDRL : NEGATIVO, el cual en la gesta VI, se encuentra igual VDRL: NEGATIVO, pero ahora con un resultado TREPONÉMICO : POSITIVO.

También es de importancia mencionar que la paciente presenta en su resultado de ultrasonido una etapa gestacional (27 Semanas de gestación), diferente a la que se obtiene por calculo en base a su fecha última de menstruación (31.5 semanas de gestación). La causa de diferencias en la etapa gestacional se puede deber a que el ultrasonido se basa en la medición del diámetro del los huesos biparietales de la cabeza del producto, así como la longitud de su hueso femoral; si el producto no se está desarrollando adecuadamente como debe de ser o el crecimiento de huesos no es normal, estos cálculos pueden diferir.

## IX. DISCUSION DE RESULTADOS

Es importante hacer notar que los resultados obtenidos, cumplen con los requisitos de especificación para el procesamiento de las muestras y que en su caso, la prueba reactiva treponémica, fue repetida y titulada para asegurar su resultado y el cual fue enviado a realización de su prueba confirmatoria correspondiente, de la misma forma también se realizó repetición de pruebas no treponémicas.

Obteniendo los resultados esperados por la hipótesis, comparámos la prevalencia con el estudio realizado en 1999 y vemos que:

Al observar los resultados obtenidos de la prevalencia que se genero se confirma también que en base al estudio realizado en 1999 en un comparativo de prueba, entre los mismos métodos utilizados, pero realizados a donadores de sangre; Se obtuvo en aquel entonces un 0.64 % de prevalencia del método treponémico (TPPA), y un 0% de prevalencia en el método no treponémico (RPR).

Aquí podemos indicar que la prevalencia en mujeres embarazadas fue mayor con solo seis meses de duración del estudio a diferencia de un estudio que duro de 1999 al 2001, con donadores de sangre.

Desafortunadamente nos damos cuenta que se tiene la posibilidad de emplear pruebas que tiene mayor sensibilidad y especificidad, pero no se ha hecho cambio alguno, seguimos utilizando pruebas que son poco sensibles y a su vez todavía en menor proporción específicas.

El implementar pruebas de escrutinio como es el caso del TPPA, ELISA, etc. (treponémicas), puede dar la posibilidad de considerarlas como una prueba confirmatoria, debido a su alta sensibilidad y especificidad.

La sífilis sigue siendo un problema de salud publica en México, por lo que no se debe escatimar en recursos para su detección no sólo en mujeres embarazadas, sino también en todo paciente que así lo requiera, considerando el riesgo (2 a 5 veces) mayor que existe de contraer VIH después de haber adquirido la infección por el *Treponema pallidum*.

## X. CONCLUSIONES

<b>ESTUDIOS REALIZADOS</b>	<b>PREVALENCIA %</b>	<b>MAYOR CONFIABILIDAD</b>
<b>TPPA</b>	<b>0.96 %</b>	<b>+</b>
<b>VDRL</b>	<b>0 %</b>	<b>-</b>
<b>RPR</b>	<b>0 %</b>	<b>-</b>

Al obtener una prevalencia del 0.96 % y un grado de diagnóstico, validado por la prueba confirmatoria (FTA-ABS). Podemos concluir que la determinación diagnóstica para sífilis es mayor de las pruebas Treponémicas, demostrando así que las pruebas treponémicas (TPPA), son más confiables que las no Treponémicas (RPR, VDRL).

## GLOSARIO

**Afasia:** Defecto del lenguaje consecutivo a una lesión cerebral que perturba la utilización de las reglas precisas para la producción y/o la comprensión de un mensaje verbal.

**Aneurisma:** Bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena llena de sangre circulante.

**Antecubital:** Adj. Situado delante del codo.

**Antisuero:** El suero de un animal inyectado con el de otro animal que ha obrado como antígeno y producido anticuerpos en el primero.

**Arreflexia:** Con falta de reflejos.

**Artritis:** Inflamación de una articulación, de causa infecciosa, inmunológica o metabólica.

**Asintomático:** Sin síntomas.

**Atropismo:** Intoxicación debido a la atropina o a la belladona.

**Batiestesia:** Sensibilidad profunda, por debajo de la piel, como la sensibilidad muscular o articular.

**Colestasis:** Supresión o detención del flujo de bilis.

**Condiloma:** Excrecencia semejante a una verruga cerca del ano o de la vulva, prepucio, etc., especialmente las pápulas planas húmedas de la sífilis secundaria.

**Corticoesteroide:** Término genérico para designar esteroides semejantes a los aislados de los extractos de corteza suprarrenal.

**Chancro:** Pequeña ulcera con tendencia a extenderse y corroer las partes próximas. En la actualidad se da el nombre de chancro a dos ulceraciones de naturaleza muy distinta (chancro duro sifilítico y chancro blando o chancroide no sifilítico).

**Desmielinización:** Destrucción o remoción de la mielina.

**Diplopía:** Visión doble de los objetos, debida al trastorno de la coordinación de los músculos motores oculares.

**Endarteritis:** Inflamación de la túnica interna de las arterias. El desarrollo o proliferación (endarteritis proliferante) de tejido fibroso en dicha túnica produce la oclusión de los pequeños vasos (endarteritis obliterante).

**Epidemiología:** Tratado sobre el estudio de las epidemias.

**Flagelo:** Prolongación celular filiforme móvil, semejante a un látigo, que poseen ciertos protozoos como órganos de locomoción.

**Funisitis:** Inflamación y dolor en el área del cordón umbilical.

**Ganglio:** Engrosamiento de forma, tamaño y estructura variable, en el trayecto de un vaso linfático o un nervio.

**Goma:** Sifiloma; producción morbosa de la sífilis terciaria, formada de tejido semejante al de granulación, que se encuentra principalmente en la piel y tejido celular subcutáneo y con menos frecuencia en el hígado, huesos, testículos, riñones, etc.

**Hemiparesia:** Paresia de la mitad del cuerpo.

**Hemiplejía:** Parálisis de un lado del cuerpo.

**Hemocomponente:** Producto derivado de la sangre total.

**Hepatocelular:** adj. Relativo que afecta a las células hepáticas.

**Hialuronidasa:** Enzima, polisacarasa, que existe en el esperma, venenos animales y ciertas bacterias patógenas, estreptococos, etc., que desintegra el ácido hialurónico en las barreras polisacáridas protectoras y permite la invasión rápida y difusa por el agente patógeno.

**Hipogluorraquis:** Disminución de la cantidad de azúcar en el líquido cefalorraquídeo.

**Infiltración:** Acumulación o depósito de un tejido de una sustancia extraña a él y estado morboso consecutivo a esta acumulación.

**Isoinmunización:** Inmunización de un animal con antígenos procedentes de animales de la misma especie pero inmunológicamente diferentes.

**Metáfisis:** Punto de unión de la diáfisis con la apófisis.

**Metasífilis:** Sífilis congénita con degeneración general, pero sin lesiones locales apreciables.

**Morbilidad:** Número proporcional de personas que enferman en población y tiempos determinados.

**Neurosífilis:** Sífilis del sistema nerviosos, especialmente del central.

**Osteitis:** Inflamación aguda o crónica de un hueso y generalmente de su cavidad.

**Osteocondritis:** Necrosis simultánea de un hueso y su cartilago.

**Periostitis:** Inflamación, aguda o crónica, del periostio. La forma aguda es infecciosa y se caracteriza por dolor, supuración, síntomas generales y necrosis.

**Pleocitosis:** Aumento de los elementos celulares en el líquido cefalorraquídeo.

**Pericondritis:** Inflamación del pericondrio (membrana de tejido fibroso que cubre la superficie del cartilago).

**Prevalencia:** En estadística sanitaria, proporción de enfermos nuevos y viejos, por 1000 habitantes, de una determinada enfermedad.

**Reagina:** Inmunoglobulina especializada (en el hombre generalmente del tipo IgE) anticuerpos inducidos por alérgenos, que se fijan a los mastocitos. Cuando las inmunoglobulinas fijadas en el mastocito reaccionan con el antígeno correspondiente se produce una liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas.

**Tabes dorsal:** Atrofia progresiva, ataxia locomotriz progresiva.

**Taboparetica:** Tabes asociadas con parálisis general.

**Vasa vasorum:** Pequeños vasos nutricios que se distribuyen por las paredes de las arterias y las venas. <sup>14 15 16</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Edward N. Robinson P. Penelope J. Microbiología. Mecanismos de las enfermedades infecciosas, 2a Ed; Buenos Aires, ed Panamericana; 1993: 24 : 355 – 363.
2. Lennete E. Balows A. Hausler W. Manual de microbiología clínica, 4a. ed; 1993: 44 : 606 – 618.
3. Wesley A Bryan M. Gebhardt P. Essentials of medical biology, 5a ed; 1996: 32 : 440 - 447.
4. Elmer W. Stephen D. William M. Herbert M. Diagnóstico microbiológico, 3a ed; México; Ed. Panamericana; 1998: 17: 839 - 848.
5. Lansing M. John P. Donald A. Microbiología. 4ª ed; Madrid; Ed. Interamericana; 1999: 37: 816 - 821.
6. Mandel L. Douglas I. Bennett T. Enfermedades infecciosas principios y practica, 4ª ed; Ed Panamericana; 1997; 215: 2375 - 2389.
7. Guy P. Phillip Y. Manual de infectología, 2ª ed; Ed Interamericana; 1982: 37 : 545 - 564.
8. SSA. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica, (en linea) enero 2001; (4) : disponible en : <http://www.epi.org.mx/sinave.php>
9. De la fuente J. Tapia R. La medición en salud a través de indicadores, 1ª ed; México; siglo XXI ed; 2001: 4: 58 - 83.
10. Duerden B. Reid J. Jewsbury J. Microbiología de enfermedades infecciosas, Principales criterios de clasificación e identificación de bacterias, 3a ed; ed Limusa; 1993: 95 – 103: 135.
11. Daniel P. Stites A. Tristram G. Inmunología básica y clínica, Enfermedades por espiroquetas, 1a ed; manual moderno; 1998: 52: 895 - 900.
12. Noel R. Herman F. John L. Manual of clinical laboratory immunology, Serodiagnosis of syphilis, 3ª ed; Washington; American society for microbiology; 1986: 68: 425 - 434.
13. Fuertes A. Control de calidad SEIMC, Diagnostico serologico de la sífilis, Madrid. (en linea) 2001; (9). Disponible en <http://www.fei.es/>
14. Navarro E. Lopez G. Diccionario terminológico de ciencias médicas, 2ª ed; México; manual moderno; 1987.

15. Bemmington J. James L. Diccionario enciclopédico de laboratorio clínico, 2ª ed; Ed panamericana; 1991.
16. Miguel. Costas. Diccionario médico, 2ª ed; Barcelona; Salvat editores; 1979.
17. Stobo J. Wells J. Stites D. Basic and clinical immunology, Infectious diseases, 4a ed; California; Lange medical publications; 1982: 33: 607 – 610.
18. David H. Persing M. Diagnostic molecular microbiology principles and applications, PCR detección de treponema pallidum, 3a ed; Washington ; American society of microbiology; 1993: 1.7, 1.8: 224 – 231.
19. Valdespino G. Garcia G. Del rio CH. Las enfermedades de transmisión sexual y la epidemia de VIH, (en línea) Dic 1995; salud pública Méx;37(6): 549 – 555. disponibles en: [http://cenids.ssa.gob.mx/cgi-bin/wxislind/iah\\_mx/online/](http://cenids.ssa.gob.mx/cgi-bin/wxislind/iah_mx/online/)
20. Uribe Z. Gonzalez S. Deveaux H. Sífilis congénita, (en línea) Acta pediátr. Méx;7(4):119 – 126, oct-dic. 1986. disponible en : [http://cenids.ssa.gob.mx/cgi-bin/wxislind/iah\\_mx/online/](http://cenids.ssa.gob.mx/cgi-bin/wxislind/iah_mx/online/)
21. Hawkey P. Lewis D. Medical bacteriology a practical approach, The genital tract, 3a ed ; oxford university ; 1989 : 5 : 83-99 ;21: 465-469.
22. Jacquelin G. Microbiology, principles and applications, Sexually transmitted diseases, 3a ed; merimount university;1996:709-713.
23. Jawetz A. Melnick D. Janet S. Microbiología médica de Jawetz, Espiroquetas y otros microorganismos espirales, 5a ed; Manual moderno; 1999: 25:357-361.
24. Warren L. Ernest J. Microbiología e inmunología médicas, Espiroquetas, 3ª ed; Manual moderno;1992:24: 190-193.
25. Hernandez G. Carlos A. Cruz V. Prevalencia y factores de riesgo asociados a sífilis en mujeres, (en línea) Rev saúde pública;32(6):579-86,1998. disponible en : : [http://cenids.ssa.gob.mx/cgi-bin/wxislind/iah\\_mx/online/](http://cenids.ssa.gob.mx/cgi-bin/wxislind/iah_mx/online/)
26. David W. Effect of coinfection with STDs and of STD treatment on HIV shedding in genital tract secretions: Systematic review and data synthesis, University South Australia, (en línea) Copyright mayo 2000;27(5):243-248. disponible en: [http://bvs.insp.mx/bvs\\_mx/E/salavirt/09/0401/arti.htm](http://bvs.insp.mx/bvs_mx/E/salavirt/09/0401/arti.htm)
27. Romero C. Microbiología y parasitología humana, Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas, 2a ed; México;Ed. Médica panamericana;2000:79:399-405.
28. Robert G. Donald H. Parasitología y medicina tropical, 1ª ed;Manual moderno;1995:9.2:211-217:35.8:907-915.

29. Roger Y. John L. Mark L. Microbiología, Eubacterias gram-negativas: espiroquetas, riquetsias y clamidias, 2a ed; Reverte ed; 1996:21:497-502.
30. Araceli G. Zamudio D. Manual de microbiología médica, 2ª ed; FES zaragoza; 1998:179-193.
31. Henry J. Sífilis, Puerto de información sobre enfermedades sexuales, (en línea) Santa cruz Bolivia; 1-4:1998. disponible en: <http://www.angelfire.com/vt/pocus/ETS.03.html>
32. Larsen S. Steiner B. Rudolf A. Laboratory diagnosis and test for syphilis. Clin Microbiol, Rev 1995;8:1-21.
33. Hook E. Marra C. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med; 1992;326:1060-1069.
34. Larsen S. A. manual for test for syphilis. American public health association. Wasington DC, 1990.
35. Luger A. Smidt B. Steyrer K. Wider G. Screening for syphilis with the AMHA-TP test, Eur J Sex Trans Dis, 1982;1:25-27.
36. Petit D. Perryman M. Hambie E. Mullaly R. EDTA- treated plasma in the rpr card test and the toluidine red unheated serum test for serodiagnosis of syphilis. J Clin Microbiol; 1983; 17:341-345.
37. Muller F. Lindeschmidt E. Demonstration of specific 19S(IgM) antibodies untreated and treated syphilis. Comparative studies of the 19S(IgM)FTA test, the 19S(IgM)TPHA test, and the solid phase haemadsorption assay. Br J Vener Dis; 1982;58:12-17.