

**CURSO  
VIRTUAL**

**INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL  
UN ENFOQUE PRÁCTICO A  
UN PROBLEMA COMPLEJO**

**MÓDULO 2**

**AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA**

***TREPONEMA PALLIDUM***

## MÓDULO 2

# AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA *TREPONEMA PALLIDUM*

Elaborado por.

Dr. Sergio Guillermo Torres, M.D., | Dr. Carlos E. Pérez Díaz, M.D. Infectólogo

## HISTORIA

La historia acerca del origen y descubrimiento de la sífilis es controversial, ya que se han planteado hipótesis acerca de la migración de la enfermedad en la era post colombina desde el nuevo mundo hasta el viejo mundo con la llegada de la tripulación de Colón, enfrentado a la existencia de una enfermedad epidémica que se extendió en el nuevo mundo con la urbanización. Al día de hoy debido a las dificultades en el análisis e identificación del *T. pallidum* en los restos antiguos, ha limitado la identificación clara de su origen. Su primer nombramiento se da con la epidemia de sífilis en 1499, donde la enfermedad arrasó con gran parte del continente europeo posterior al regreso de Cristóbal Colón desde las Américas, cuando el rey Carlos VIII de Francia invadió Italia, incluyendo en su ejército mercenarios españoles, sin embargo, al día de hoy no se puede comprobar si realmente se trató de la enfermedad. El nombre Sífilis deriva del poema épico *Syphilis sive morbus Gallicus* del médico Girolamo Francastoro escrito en 1530, que quiere decir “el mal francés”. Posteriormente se presentaron reportes de la enfermedad, sin lograr diferenciarla de otras infecciones de transmisión sexual hasta el inicio del siglo XX cuando Shaudinn y Hoffmann identificaron la espiroqueta pálida en exudado de una lesión sífilítica y aspirado de ganglios linfáticos adyacentes.



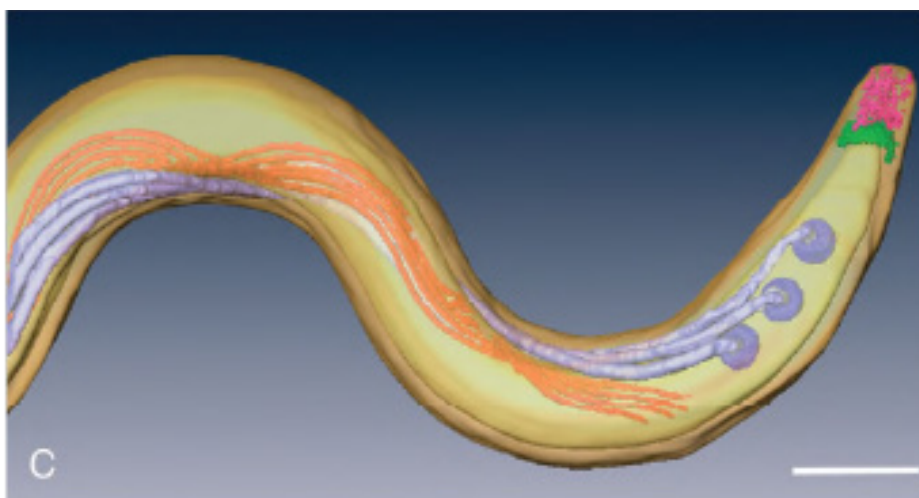
**FIGURA 1.**

Girolamo Francastoro. Poeta y médico italiano.  
Escritor del poema *Syphilis sive morbus Gallicus*.  
Tomado de: <https://www.sciencephoto.com>

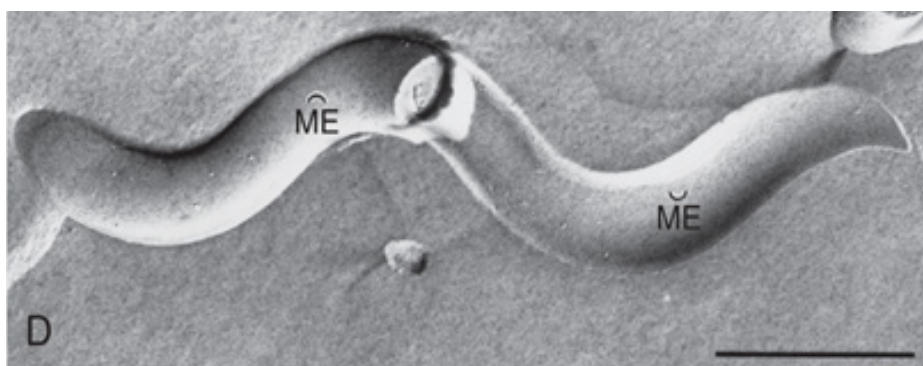
microscópica y *pallidum* por la ausencia de coloración con tinciones comunes (2), pertenecientes a la especie del *Treponema pallidum*, del género *Treponema*, la familia Spirochaetaceae y el orden Spirochaetales.

## AGENTE CAUSAL

Son bacterias conocidas por producir la sífilis venérea, su nombre deriva del griego *trepo* (τρέπω) giro, *nema* (νέμα) hilo referente a su morfología

**FIGURA 2.**

Vista superior de un modelo de *T. pallidum* representado en su superficie generado a partir de tomografías crioelectrónicas, que muestra la membrana externa y la citoplásmica (amarillo transparente), los motores flagelares (cuerpos basales, violeta oscuro), los filamentos flagelares (violeta claro), los filamentos citoplásmicos (naranja), la capucha (verde) y el cono (rosa). La barra indica 200 nm.

**FIGURA 3.**

Microscopía electrónica de *T. pallidum*. Tomado de: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas. 9na Ed.

## FACTORES DE RIESGO

La infección por *Treponema pallidum* es una de las más comunes a nivel mundial, se ha encontrado con mayor prevalencia en poblaciones específicas entre las que se encuentra la población joven (25-45 años), hombres que tienen sexo con otros hombres y trabajadores sexuales esto usualmente relacionado con la predilección o la práctica constante de algunas conductas sexuales de riesgo (1, 9, 10).

Los cambios poblacionales en cuanto a las prácticas y conductas sexuales ha favorecido que en las últimas décadas se modifiquen las estrategias para el control y prevención de enfermedades. Para la sífilis se han encontrado múltiples factores dentro de las conductas sexuales como predisponentes en cuanto al contagio o adquisición de la enfermedad, como los son el uso de drogas recreativas dentro o fuera del acto sexual, el contacto con múltiples parejas sexuales, la coinfección con otras patologías

(VIH, VHB o VHC), contactos sexuales ocasionales o anónimos, prácticas sexuales de riesgo (relaciones sexuales anales sin protección, serosorting, seropositioning, relaciones sexuales grupales, etc) (6, 10).

Dentro de las prácticas sexuales no seguras la de mayor importancia al día de hoy es la de prescindir del uso del preservativo, ya que a pesar de que no sea un método 100% efectivo, cuando se usa correctamente logra reducir de forma considerable la transmisión de la sífilis al igual que otras infecciones de transmisión sexual; la no utilización del condón por situaciones comportamentales, de creencias o incluso de oportunidades, es día a día más común debido a la falsa tranquilidad que el uso libre e indiscriminado de antibióticos y las terapias pre/post exposición han generado sobre las realidades de la población, ante su mala utilización (11).

**TABLA 1. FACTORES Y SITUACIONES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE CONTRAER INFECCIÓN POR *T. PALLIDUM* (6,8,10)**

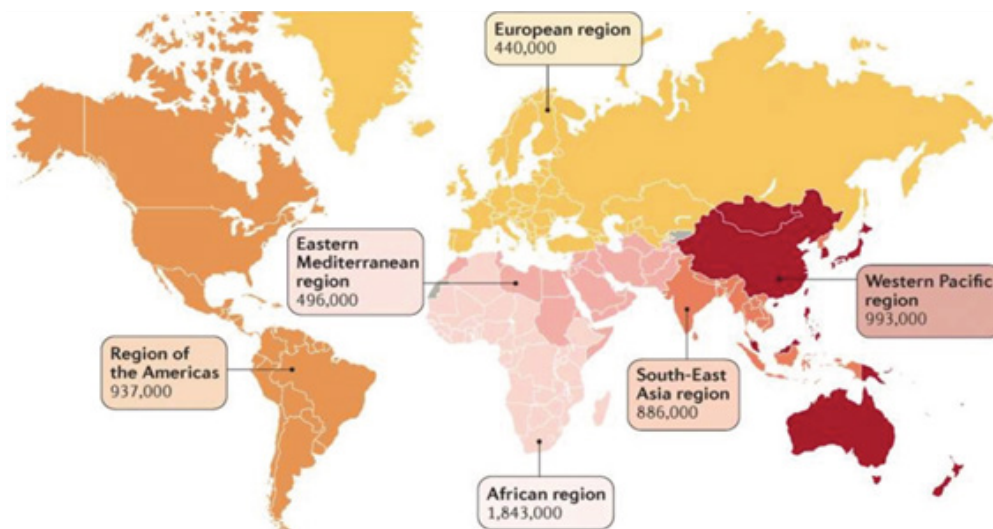
| Factores de riesgo para el contagio de sífilis   | Situaciones relacionadas con aumento de la probabilidad de infección  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiples parejas sexuales o encuentros sexuales con desconocidos.</li> <li>• Diagnóstico de otras infecciones de transmisión sexual.</li> <li>• Uso de sustancias psicoactivas durante o fuera del acto sexual.</li> <li>• Conductas sexuales de riesgo (Relaciones sexuales anales sin protección, serosorting, seropositioning, no uso de protección)</li> <li>• Relaciones sexuales grupales o fiestas sexuales.</li> <li>• Participar en cualquier tipo de transacción sexual (sexo por dinero, sexo por drogas, sexo por favores).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población joven.</li> <li>• Bajos recursos socioeconómicos.</li> <li>• Hombres que tienen sexo con hombres.</li> <li>• Hombres y mujeres transgénero.</li> <li>• Vivir en áreas de alta prevalencia para sífilis.</li> </ul> |

## EPIDEMIOLOGÍA

La sífilis es una de las enfermedades de transmisión sexual más prevalentes a nivel mundial en la actualidad, para el 2008 la OMS estimó un prevalencia a nivel mundial de 36 millones de infectados, siendo cerca de 18 millones individuos entre 15-49 años, con una incidencia de 10,6 millones de casos nuevos cada año, presentando una distribución mundial, con una prevalencia marcada sobre todo en territorios de escasos recursos (75-90% de los casos), a pesar de presentar actualmente un incremento en los

casos de sífilis recientemente en Europa y Estados Unidos (1,3,5).

Hasta la segunda década del siglo XX, previo al descubrimiento y desarrollo de la penicilina, se considera que hasta el 10% de la población mundial se había infectado por el *Treponema pallidum*, sin embargo, para ese momento, no se tenía estadísticas fiables y aterrizadas del verdadero espectro de esta pandemia global (5). Posteriormente con el final

**FIGURA 4.**

Mapa incidencia de sífilis mundial (14)

de la segunda guerra mundial hacia la década del 40, se intensificaron los programas de monitoreo y evaluación específicos orientados en el control y eliminación de esta patología, sin embargo, a pesar de grandes esfuerzos, e incluso casi lograr la completa erradicación de la sífilis en algunos territorios a mediados del siglo XX (china), hasta el día de hoy no se ha conseguido y la infección por el *Treponema pallidum* es una patología con amplio impacto en la salud pública global (1,2,3,5).

En las últimas décadas, el desarrollo epidemiológico de la sífilis se ha presentado de manera episódica especialmente en las naciones con altos ingresos, en el caso de las de bajos ingresos se ha considerado estable y en continuo crecimiento. (3) Para el continente europeo, el norte asiático y Norteamérica, la pandemia por sífilis presentó una disminución progresiva desde mediados del siglo XX hasta inicios del siglo XXI, configurada por el inicio de las estrategias de vigilancia y control de la enfermedad y programas en salud pública de estos territorios. (1,2,3) Sin embargo, durante este periodo de tiempo se presentaron picos de incidencia concordantes con situaciones epidemiológicas concretas determinadas por modificaciones de los hábitos sexuales en la sociedad como lo fueron la utilización pastillas anticonceptivas en 1960, la utilización de casas de baños público para homosexuales en 1970, el inicio y estallido de la pandemia del VIH/sida a finales de la década de 1980, y el aumento de la prostitución en década de 1990 debido al consumo de crack de forma activa en la población (2).

Con la llegada del siglo XXI, la incidencia y prevalencia en los países de altos ingresos ha venido en ascenso principalmente en los grupos poblacionales de alto riesgo, principalmente en lo que comprende la sífilis por contacto sexual, mientras que la congénita y por transfusión de sangre se mantiene controlada debido a programas en salud pública intensificados en estas naciones; para las naciones de bajos recursos, el panorama es más homogéneo en cuanto a su incidencia, manteniendo índices importantes de sífilis congénita (1). De forma paralela, en las últimas 4 décadas se ha presentado un aumento progresivo de la enfermedad, relacionado con la coincidencia con la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana; este aumento ha sido

explicado por múltiples estudios demostrando la correlación estrecha e influencia que existe en el desarrollo, transmisión y evolución de la infección por *T. pallidum* sobre la infección por VIH y viceversa, siendo mediado principalmente por intermediación en las barreras corporales (piel) y limitación de procesos inmunes lo que favorece la infección y diseminación de la patología (1,5).

En cuanto a la distribución mundial, como se había mencionado se presenta de forma heterogénea dependiendo de la zona geográfica que se analice, sin embargo, se mantiene un crecimiento acelerado en cuanto al compromiso de la enfermedad en sus formas tempranas en poblaciones de alto riesgo como los hombres que tienen sexo con otros hombres, trabajadores sexuales y mujeres transgénero ante el aumento de prácticas sexuales de riesgo (5). Adicional a este fenómeno, se debe tener en cuenta el impacto en salud pública del no control y seguimiento de estos grupos poblacionales secundario a los altos índices de discriminación y la limitación a los servicios de salud especialmente en los grupos de más bajos recursos, lo que lo convierte en una situación insostenible que requiere intervenciones agresivas y oportunas para evitar la progresión a etapas tardías de la enfermedad (1).

## PATOGENIA

El estudio de la patogenia de la sífilis aún el día de hoy, representa un desafío para su análisis y comprensión, y recientemente con el advenimiento de las crecientes cifras de incidencia se convierte en un reto y objetivo de gran relevancia clínica; el estudio del desarrollo de la enfermedad presenta múltiples retos, la principalmente limitante que se ha presentado es la dificultad para la manipulación genética del *T. pallidum*, debido a la imposibilidad del cultivo del mismo hasta hace poco sumado a la ausencia de un modelo animal fiable, accesible y reproducible que permita el estudio representativo de la evolución de la enfermedad. Por otro lado, el limitado conocimiento proteínico se ha descrito debido a experimentación en células de testículo de conejo, por lo tanto, no se considera extrapolable a

lo encontrado en otros órganos y mucho menos del complejo sistema humano (1).

La secuencia de la enfermedad inicia con la transmisión de la espiroqueta, principalmente dada durante el coito (oral, anal o genital) ante el contacto íntimo con una persona con la enfermedad activa, donde con inóculos pequeños de tan solo 10 espiroquetas se logra una infección exitosa del individuo por parte de la bacteria; la infección se presenta durante las fases primaria, secundaria y precoz (anteriormente conocida como latente precoz) tanto en recaída como asintomática (1). Ya sobre la superficie los treponemas migran al interior del nuevo huésped atravesando las membranas o a través de abrasiones y grietas de la piel en cuestión de horas, una vez dentro del epitelio inician su proceso de replicación y migración tanto linfática como hematogena generando procesos de endarteritis obliterativa, periarteritis e infiltrados ricos en mononucleares dando como resultado la lesión conocida como chancro (1,13). Ya en el tejido las espiroquetas se adhieren a las células aparentemente mediado por su extremo a manera de anclaje, posteriormente a través de moléculas como la fibronectina y laminina como moléculas de gran importancia para la movilidad de la espiroqueta (1,2), la cual se comporta como un motor giratorio que requiere un movimiento coordinado de los extremos de forma opuesta, estimulados por señales quimiotácticas pero al día de hoy se desconocen los mecanismos de coordinación de la misma (1). Por otro lado, una vez en los vasos sanguíneos los treponemas se unen al endotelio vascular de los órganos diana, y mediante su mecanismo de movilización penetran las uniones endoteliales ingresando a los diferentes tejidos, finalmente siendo el treponema y sus componentes dentro de los tejidos infectados, los reactantes de la respuesta inflamatoria y manifestaciones clínicas (1,2).

La respuesta inmunológica del huésped a la espiroqueta es fascinante, ya que, debido a la complejidad de la envoltura treponémica, genera dificultades para la expresión y presentación de las proteínas de reconocimiento para el sistema inmune innato y adaptativo (1,2). El *T. pallidum* carece de lipopolisacáridos (razón por la cual no es considerada un germen gram negativo), sin embargo, posee

un gran número de lipoproteínas blanco para el reconocimiento por macrófagos y células dendríticas, a través de los sistemas CD14 y receptores Toll 1 y 2 (TLR 1/2) u otros receptores de reconocimiento de patrones (RRR), (1,14) A pesar de esta limitante, finalmente la espiroqueta es detectada y presentada por las células presentadoras de antígenos a nivel de los ganglios a los linfocitos vírgenes desencadenando la cascada opsonofagocítica encabezada por las NKs fagocitos y linfocitos T CD4/CD8 estableciendo la respuesta inmunológica ante la infección destruyendo así la mayoría de la espiroquetas circulantes, salvo por nichos y subpoblaciones que logran a través de medios de contraataque sobrevivir a esta respuesta y prolongar el cuadro clínico infeccioso, provocando recaídas posteriormente; a pesar del conocimiento aproximado de los mecanismos para eludir la opsonofagocitosis (escasez de antígenos de superficie, señuelos antigénicos y la producción de modificaciones antigénicas ante la recombinación intergenómica) el desarrollo exacto de la elución del sistema inmune sigue siendo objetivo de estudio (1).

En cuanto a la composición proteica de la espiroqueta es compleja y sencilla a la vez, ya que su estructura molecular como se aprecia en la figura 5 es diversa en lipoproteínas (14); como se había mencionado, comúnmente el *T. pallidum* se considera un germen gram negativo, sin embargo, corresponde a una expresión incorrecta con base en su análisis filogenético y químico, debido a la no expresión de LPS en una membrana con fosfolípidos distintos a los de las bacterias gram negativas, asociado a la presencia de lipoproteínas (LP) en su gran mayoría dispuestas por debajo de la superficie bacteriana, haciendo que su caracterización sea agobiante (1,14). A pesar de esto, recientemente se han identificado algunas LP parcialmente expuestas en la superficie del *T. pallidum* como la TP0751 considerada como una metaloproteinasas dependiente de zinc y una molécula de adhesión a la laminina, así como la TP0435 identificada como una adhesina; así como otras moléculas como la TP0326 encargada de la catalización de la unión de proteínas a la membrana externa y la TP0897 como una de las principales encargadas de la variación antigénica como mecanismo de resistencia a la inmunidad del huésped (14).

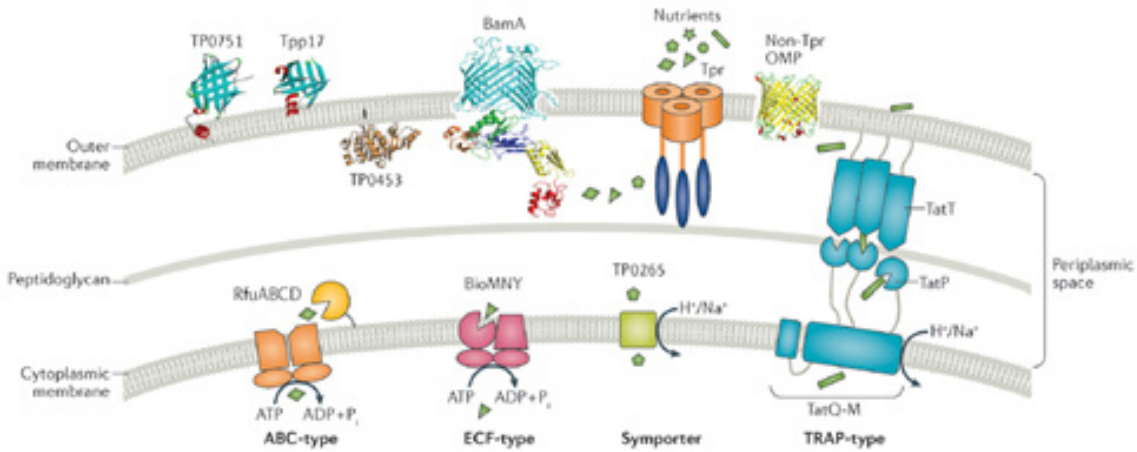
**FIGURA 5.**

Diagrama moléculas superficie *T. pallidum* (14)

Con el pasar del tiempo, finalmente la respuesta inmunológica en individuos no tratados logra superar los mecanismos de protección de la bacteria generando la destrucción de estas subpoblaciones, perseverando únicamente los nichos de infección crónica ocultos y sin replicación en sus tejidos blanco, en los cuales años después tendrán inexplicablemente una nueva señal para su reactivación y desarrollo del cuadro terciario (1).

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las espiroquetas del *T. pallidum* no son cultivables de forma común y accesible, debido al desarrollo metabólico propio del microorganismo, usualmente se puede llegar a lograr en cultivo de células de conejo, sin embargo, en el mejor de los casos se obtienen algunas pocas generaciones y finalmente desaparece el microorganismo (1). Debido a esto durante años la identificación de las espiroquetas se ha realizado por visualización directa con técnicas de microscopía de campo oscuro o por identificación indirecta (más común) a través de pruebas serológicas conocidas como pruebas treponémicas y no treponémicas (1,8,13). Sin embargo, existen múltiples métodos diagnósticos como se presenta en la tabla 2.

En los últimos años las técnicas de campo oscuro (microscopía directa campo oscuro y prueba de anticuerpos con fluorescencia directa) han sido un método rápido y sencillo para la identificación

de espiroquetas en diferentes muestras, logrando en manos expertas detectar microorganismos en concentraciones de hasta 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> espiroquetas/ml, tomando muestras directas de cualquier lesión húmeda y exudativa de la sífilis primaria o secundaria, o también en muestras de aspirado ganglionar, líquido amniótico o secreciones nasales (recién nacidos), y por el contrario evitando tomar muestras de cavidad oral o anal debido a la dificultad en la diferenciación con espiroquetas propias de la microbiota humana (1, 2). En cuanto a las limitaciones de la prueba, ha entrado en desuso en las últimas décadas ante los múltiples factores biológicos y técnicos que pueden comprometer el resultado final de la lectura y disminuir la veracidad de sus resultados, estos factores se concentran en el requerimiento de pericia para la toma, manipulación y lectura de la muestra, iniciando por la necesidad de seguir un protocolo estricto en la toma de muestras para evitar artefactos y preservar la viabilidad de la misma, posteriormente una lectura rápida (en menos de 20 minutos) buscando preservar espiroquetas móviles, y finalmente contar con equipos de microscopio que presenten un condensador especial y un microscopista experto en la lectura de estas muestras (1).

**TABLA 2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS SÍFILIS (1,2,23)**

|                   |                   |   |
|-------------------|-------------------|---|
| <b>Directos</b>   | Microscopia       | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Microscopia de campo oscuro.</li> <li>● Prueba con anticuerpos de fluorescencia directa.</li> </ul>  |
|                   | Detección directa | <ul style="list-style-type: none"> <li>● PCR tejido o muestra (LCR, lesión o sangre lactante)</li> <li>● Tinciones argénticas en tejidos.</li> <li>● Western blot (investigación)</li> </ul>  |
|                   | Cultivo           | No disponible   |
| <b>Indirectos</b> | Serológicos       | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Treponémicas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes. (FTA-abs)</li> <li>○ Prueba de aglutinación de partículas de <i>T. pallidum</i>. (TP-PA)</li> <li>○ Enzimoimmunoanálisis (EIA)</li> <li>○ Inmunoanálisis quimioluminiscente (CIA)</li> </ul> </li> <li>● No treponémicas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prueba del Venereal disease research laboratory. (VDRL)</li> <li>○ Prueba de la reagina plasmática rápida. (RPR)</li> <li>○ Prueba de la reagina sérica no calentada. (USR)</li> <li>○ Prueba sérica con rojo de toluidina no calentada. (TRUST)</li> </ul> </li> </ul> |

Por otro lado, las pruebas por inmunotinción se basan en la identificación específica *T. pallidum* mediante la utilización de anticuerpos poli o monoclonales conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC) en improntas por inmunotinción, siendo este un método con similitud de la visualización en campo oscuro de las espiroquetas sin la limitación del tiempo debido a que no requiere la visualización de espiroquetas móviles y que por su especificidad puede ser utilizada en lesiones orales o rectales (1,2). Sin embargo, debido a los requerimientos técnicos y tecnológicos, así como la limitación para la disponibilidad continua de conjugados de anticuerpos no es una técnica con gran aceptación y práctica (1).

En cuanto a las tinciones histopatológicas para visualización directa las más utilizadas al día de hoy son las tinciones argénticas, siendo el método tradicional para la identificación del *Treponema pallidum* en tejidos fijados en formaldehído, sin embargo, debido a su limitación ante la presencia de artefactos, la baja especificidad al no diferenciar entre espiroquetas particulares (confusión en áreas

de alta prevalencia borrelia o treponematosi no venéreas) genera que no sea un estudio de particular elección. Sin embargo, en los últimos años se ha utilizado tinciones de inmunoperoxidasa con avidina-biotina con anticuerpos policlonales para identificación del *T. Pallidum* en muestras tisulares con parafina, presentando resultados favorables equiparados con la identificación por PCR (1). Por otro lado, la detección de ácidos nucleicos presentado por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o por método usual, es un proceso de gran utilidad y eficacia, diseñado para la ampliación principalmente de genes de las familias tpr y arp del *T. pallidum* (1,2,23), siendo de gran importancia para la identificación del treponema en situaciones específicas como las lesiones primarias (diferenciando de otros treponemas no venéreos) (23), líquido cefalorraquídeo y sangre de neonatos, debido a la baja sensibilidad de otros métodos diagnósticos en estas situaciones, sin embargo, al día de hoy su principal limitación es la pobre disponibilidad y aprobación en muchas naciones (1,2).

En cuanto a las pruebas serológicas, se consideran actualmente por su viabilidad, bajo costo y disponibilidad el principal método diagnóstico utilizado para la sífilis en la mayoría de los casos (2). Actualmente se cuenta con 2 tipos de pruebas, las treponémicas y las no treponémicas, presentado su diferencia teórica en la detección de anticuerpos IgG e IgM específicos para el *T. pallidum* por parte de las pruebas treponémicas, sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que las pruebas no treponémicas al identificar anticuerpo anti cardiolipinas también lo harían ya que este es el principal fosfolípido constituyente del *T. pallidum* (1). Las pruebas treponémicas son pruebas cualitativas para la detección de anticuerpos directos para el *T. pallidum*, usualmente de gran importancia en la identificación de casos de estadios extremos (primaria y tardía), debido a sus características al presentar detección de anticuerpos de forma más temprana que las no treponémicas y sostenidos en el tiempo para los casos de sífilis tardía, actualmente las principales pruebas treponémicas utilizadas son la EIA y la CIA, por su bajo costo y disponibilidad comparadas con la FTA-abs y TPPA siendo pruebas cada día menos utilizadas (1,23); las pruebas no treponémicas por otro lado, son pruebas que detectan anticuerpos anticardiolipinas, presentado desventajas en su uso debido a la falla en la identificación de los estadios extremos de la sífilis, las más comúnmente utilizadas con la VDRL y RPR, comportándose como prueba cuantitativas que permiten generar procesos de seguimiento

e interpretando como significativos cambios de al menos 4 veces los títulos utilizando el mismo método (1). Para las pruebas serológicas existen una importante variedad de situaciones o patologías que pueden generar falsos positivos como se aprecia en la tabla 3 (2), por lo que siempre un resultado positivo de una u otra debe ser interpretado en conjunto con la otra y con adecuado contexto clínico (1).

En la interpretación de las pruebas serológicas adicionalmente se deben tener presente el fenómeno de prozona y la pérdida de anticuerpos progresiva o producida en el huésped como falsos negativos de las pruebas, el primero descrito para las pruebas no treponémicas, se refiere a la no reactividad de la muestra en presencia de sueros altamente cargados de anticuerpos, lo cual genera una saturación de los sitios de antígenos y finalmente un fallo en el proceso de reactividad que dará el resultado de la prueba, sin embargo, hoy día los laboratorios clínicos usualmente toman medidas para prevenir esta reacción (1). En el caso de la pérdida progresiva de anticuerpos (seroconversión) para las pruebas no treponémicas es un fenómeno esperado con el tiempo, y es la razón por la cual no son pruebas confiables para la detección y diagnósticos de estadios tardíos de la enfermedad, y para las pruebas treponémicas este fenómeno se puede presentar en casos de inmunodeficiencia marcada (1, 23).

**TABLA 3. CAUSAS DE FALSO POSITIVOS EN PRUEBAS SEROLÓGICAS SÍFILIS**

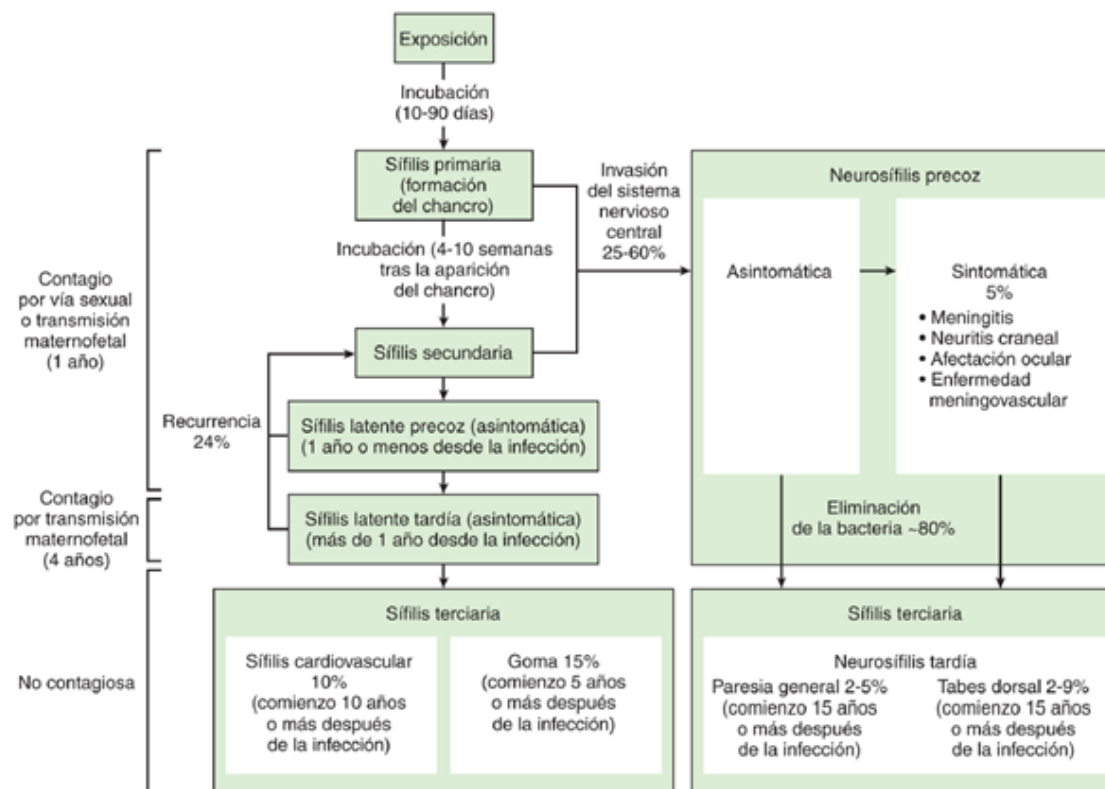
| Treponémicas   | No treponémicas  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pioderma</li> <li>• Artritis reumatoidea</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Úlceras genitales</li> <li>• Tumores cutáneos</li> <li>• Uso de drogas endovenosas</li> <li>• Micosis</li> <li>• Enfermedad Lyme</li> <li>• Acné común</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección viral</li> <li>• Artritis reumatoidea</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Uso de drogas endovenosas</li> <li>• Infección por virus hepatitis C</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Vacunación reciente</li> <li>• Lepra</li> <li>• Malaria</li> <li>• Múltiples transfusiones de sangre</li> </ul> |

## EVOLUCIÓN DE LA SÍFILIS

El cuadro clínico de la sífilis es progresivo y variado con un desarrollo heterogéneo en características y duración, se desarrolla de forma paulatina a través de los años y basado en el compromiso orgánico adquirido desde el inicio de la infección (1). Como se aprecia en la figura 6, la sífilis se puede dividir inicialmente en 2 estadios, la sífilis precoz o temprana representada por la primaria, la secundaria y la latente precoz, definida en tiempo como aproximadamente 1 año después de la exposición y en sífilis tardía representada por la latente tardía y la terciaria (13).

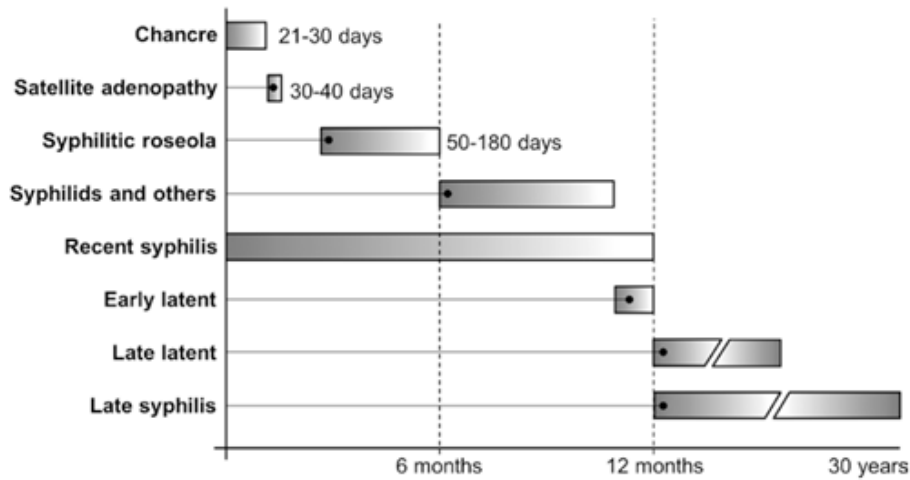
La evolución natural de la sífilis y su progresión a estadios tardíos depende del no tratamiento de los estadios tempranos, siendo los estadios tardíos producto de la reactivación de nichos bacterianos alojados en dichos tejidos (1). El desarrollo de la sífilis inicia con un periodo de incubación de hasta 90 días (usualmente 10-21 días), posterior al cual se presentará el chancro indoloro como la lesión característica de la fase primaria, que puede ser único o múltiples simbolizando el sitio

de la inoculación, acompañado usualmente por adenopatías inguinales y cervicales indoloras, con remisión aparente de las lesiones al cabo de 3-6 semanas (1,2,12,13,14). Posteriormente al cabo de 4-10 semanas se presentará la aparición de un rash de características y formas variable, de distribución centripeta que no respeta plantas de pies ni palmas, estando en cerca del 75-90% de los paciente con sífilis secundaria, usualmente asociado a adenopatías bilaterales indoloras, en algunos casos de hasta el 5% de los paciente un cuadro agudo en SNC (meningitis, meningoencefalitis, neuritis o compromiso ocular) o el compromiso de casi cualquier órgano puede aparecer durante esta fase (1,23); finalmente en caso del no manejo de la enfermedad habrá una evolución durante año de forma asintomática conocida como latencia y finalmente el compromiso orgánico (1).

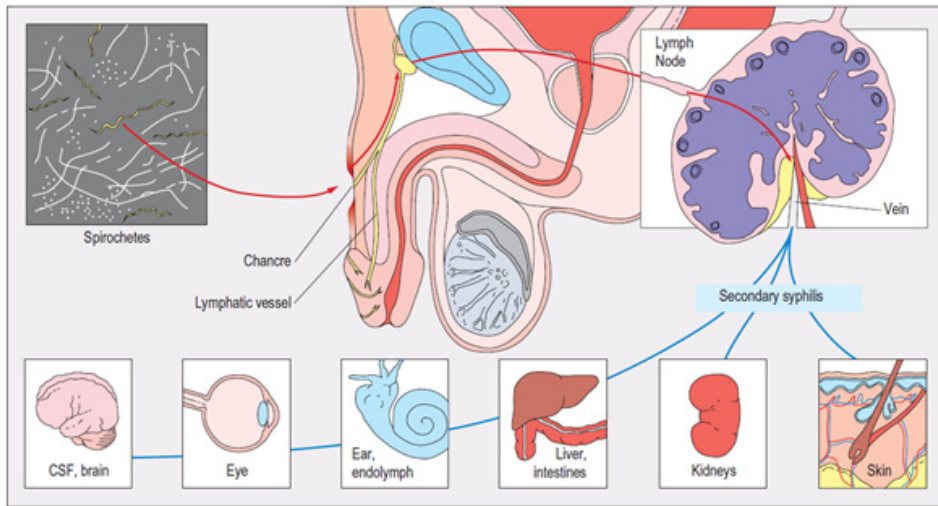


**FIGURA 6.**

Evolución natural de la sífilis (1)



**FIGURA 7.** Progresión temporal de la sífilis (12),



**FIGURA 8.** Esquema diseminación sífilis (23).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la sífilis, hasta el día de hoy, más de 70 años después del inicio de la terapia con penicilina, continúa manteniéndola como la piedra angular del tratamiento, considerando la penicilina como el mejor medicamento en cuanto a su perfil farmacológico, su disponibilidad a nivel mundial y las tasas de respuesta clínica sin cambios durante décadas (1,2,23,25).

La dificultad para el cultivo del *T. pallidum* ha dificultado notablemente la posibilidad de determinar los perfiles de sensibilidad, así como diseñar esquemas terapéuticos definidos con base en respuestas in vitro, sin embargo, los pocos modelos de identificación de sensibilidad a antibióticos diferentes a la penicilina se han logrado basado en estudios con células de mamíferos y la inhibición de la incorporación de aminoácidos marcados radioactivamente a proteínas (1).

La penicilina G es el antibiótico predilecto para el manejo de todos los estadios y condiciones

concomitantes de la sífilis, modificando su posología según el estadio y condición del paciente (23). Se ha determinado que para que el tratamiento sea eficaz se requiere mantener una concentración mínima plasmática del antibiótico de 0,2 ug/ml durante 7-10 días, siendo de suma importancia mantener unos adecuados volúmenes plasmáticos de penicilina de forma continua y prolongada (1).

Para el caso de los pacientes que viven con VIH, los HSH y las gestantes quienes presenten infección por *T. pallidum* se ha demostrado igualmente de efectivo el manejo con los regímenes de penicilina independientemente del estadio y compromiso de la enfermedad al igual que en la población general, siendo en las gestantes el único esquema seguro para la gestación, por lo cual en casos de hipersensibilidad o alergia a la penicilina es requerida la utilización de esquemas de desensibilización (1,23). En la tabla 5 se ejemplifican los diferentes regímenes recomendados por el CDC según el estadio y situación (1).

**TABLA 4. TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA LA SÍFILIS - CDC 2015 (1)**

| FASE.  | PACIENTES SIN ALERGIA.  | PACIENTES ALÉRGICOS DE PENICILINA.  | REGÍMENES ALTERNATIVOS.   |
|--|---|---|---|
| Sífilis precoz en adultos  | Penicilina G benzatínica (PGB) 2,4 MU IM dosis única.   | Doxiciclina 100 mg vo cada 12 horas por 14 días.<br>o<br>Hidrocloruro de tetraciclina 500 mg vo cada 6 horas por 14 días. | Ceftriaxona 1-2 g IV o IM cada día por 10-14 días.<br>o<br>Azitromicina 2 g vo dosis única. |
| Sífilis tardía en adultos, duración desconocida, terciaria no neurológica. | PGB 2,4 MU IM semanal, por 3 semanas.   | Doxiciclina 100 mg vo cada 12 horas por 28 días<br>o<br>Hidrocloruro de tetraciclina 500 mg vo cada 6 horas por 28 días   | Ceftriaxona no se conoce dosis o duración.  |
| Neurosífilis, sífilis ótica u ocular.                                      | Penicilina G cristalina (PGC), 18-24 MU IV cada día (3 MU cada 4 horas o en infusión continua por 10-14 días)<br>O<br>Penicilina G procaína (PGP), 2,4 MU IM más probenecid 0,5 g VO cada 6 horas por 10-14 días. | Ceftriaxona 2 g IV o IM cada día por 14 días.   |   |
| Embarazo   | Tratamiento indicado en cada fase, en caso de alergia debe someterse a desensibilización.   |   |   |
| Sífilis congénita  | PGC, 100.000 a 150.000 UI/kg/día, repartidas 50.000 U/kg IV cada 12 horas por los primeros 7 días y luego continuar cada 8 horas por 10 días.<br>O<br>PGP, 50.000 U/kg/día IM por 10 días.                        |   |   |
| Niños mayores de 30 días   | PGC, 200.000 a 300.000 UI/kg/día, repartidas 50.000 U/kg IV cada 4-6 horas por 10 días.   |   |   |

## REACCIÓN DE JARISCH-HERXHEIMER

Es una reacción local o sistémica de gravedad variable secundaria a la exposición y reconocimiento y cascada inflamatoria ante la liberación de PAMPs y LPS por la lisis de las espiroquetas ante un tratamiento. Se puede presentar tras la administración de regímenes antibióticos a los pacientes con sífilis, y puede confundirse con una reacción alérgica, usualmente se ha asociado con la administración de penicilina (1,8).

La reacción de JH se presenta más comúnmente en los pacientes con sífilis secundaria en tratamiento, sin embargo, se puede producir en cualquiera de sus estadios, presentando índices de mayor complejidad en los casos de sífilis cardiovascular donde puede generar ruptura de aneurismas, trombos coronarios o incluso infartos de miocardio (1). Usualmente se presenta con la aparición de fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, náuseas, vómito, malestar general, taquicardia, diaforesis e hipotensión, en otras ocasiones especialmente con afectación cutánea como la sífilis secundaria puede presentarse con la acentuación de las lesiones (8), pero en estadios como la sífilis ocular, neurosífilis o cardiovascular el cuadro puede ser localizado. Este cuadro puede presentarse en las primeras 24 horas posteriores a la aplicación, sin embargo, usualmente aparece entre 6-8 horas (1,8). Posterior al inicio de los síntomas, el cuadro clínico resuelve al cabo de 24-48 horas, y puede ser tratado con ciclos de ácido acetilsalicílico 100 mg cada 4 horas, ciclos de corticoides, u otros analgésicos y antipiréticos como medida de soporte

La reacción JH durante el embarazo tiene implicaciones sobre la salud materno fetal, por lo tanto debe ser informada a toda paciente embarazada previo a la administración del tratamiento, usualmente el mayor riesgo sucede en las primeras 48 horas posteriores a la administración, siendo los principales riesgos el parto prematuro y el sufrimiento fetal, por lo tanto se debe indicar a la gestante acerca de la importancia de acudir a servicio de urgencias en caso de presentar fiebre, actividad uterina, sangrado vaginal o alteraciones del bienestar fetal (disminución de movimientos fetales)(8).

## SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO DE SÍFILIS

Al día de hoy no hay un protocolo claro, estandarizado y estructurado para la definición universal de curación o falla al tratamiento, por lo tanto, la identificación final se convierte en un reto difícil para el médico. Por otro lado, se han descrito fenómenos en la variación y progresión de las pruebas no treponémicas que dificultan aún más su correcta interpretación.

El diagnóstico ideal de la cura de la sífilis se basa en la resolución del cuadro clínico y la disminución de 2 o más diluciones en la prueba no treponémica al cabo de 2-6 meses del tratamiento.

Se han descrito 2 fenómenos de relevancia al momento de la interpretación de las pruebas serológicas la reactividad persistente (serofast) y la conversión lenta.

La reactividad persistente es un fenómeno presente entre 15-20% de los pacientes tratados adecuadamente para cualquier estadio de sífilis (presentando tasas de hasta 35% en los casos de sífilis tardía), en donde se presenta una disminución adecuada de 2 diluciones en la serología posterior al tratamiento, sin embargo, al cabo de 2 años de seguimiento, persiste positiva (en algunos casos por encima de 1:8 dils).

La conversión lenta se refiere a la disminución de los títulos de la prueba no treponémica posterior al tratamiento al cabo de 12 a 24 meses.

El seguimiento de los pacientes tratados para sífilis será de forma clínica y con los cambios en las diluciones de la prueba no treponémica, por otro lado, la periodicidad de su control dependerá del estadio de la infección y su estado serológico para VIH, siendo recomendado para los pacientes seronegativos para VIH, hacer seguimiento con prueba no treponémica de forma semestral posterior al tratamiento hasta cumplir 1 año en el caso de sífilis temprana y hasta 2 años para sífilis tardía, mientras que en pacientes seropositivos para VIH se recomendará seguimiento por 2 años, con control serológico trimestral en el caso de estadios tempranos y semestral para los estadios tardíos.

Con respecto al tratamiento de los pacientes con sífilis, se debe tener presentes múltiples escenarios, esto dependerá del desarrollo y respuesta del individuo al mismo, así como la evolución clínica dada por la resolución de las lesiones o cuadro clínico específico. En este contexto se debe tener presente que al día de hoy no es posible hacer una diferencia clínica o paraclínica exacta para los casos de reinfección y falla terapéutica al tratamiento, sin embargo, al día de hoy, no se ha demostrado resistencia a la penicilina por parte de la espiroqueta.

La falla terapéutica o respuesta inadecuada al tratamiento de la sífilis se puede sospechar de 2 maneras, ya sea por la persistencia o reaparición de las lesiones o cuando no se presenta una conversión adecuada de la prueba no treponémica, en estos casos la conducta inicial se basa en 3 pilares:

- Descartar la presencia de una coinfección por VIH (hacer serología nuevamente en caso de tener un resultado previo negativo).
- Descartar posibilidades de reinfección (pareja sexual no tratada, nueva pareja sexual sin protección, sexo oral sin preservativo, relaciones sexuales de riesgo).
- Descartar falla en la adherencia al tratamiento (especialmente cuando se reciben tratamientos orales o con fallas en las dosis de penicilina)

Cuando se descartan estas situaciones, se deberá considerar la persistencia de nichos bacterianos en sitios inmunológicamente privilegiados donde el tratamiento usual no es eficaz (SNC), siendo la neurosífilis temprana un estadio que puede estar presente hasta en el 5% de los pacientes, por lo que se deberá indicar una punción lumbar con estudio para neurosífilis (pleocitosis LCR, proteínas LCR y recuento diluciones VDRI en LCR).

En caso de ser positivo se indicará tratamiento para neurosífilis con el esquema de penicilina G cristalina por 10-14 días.

Control de estudio LCR en 6 meses para evaluar respuesta.

Si no ha respondido al tratamiento se evaluará retratamiento con el mismo esquema.

En caso de pacientes no inmunocomprometidos o con VIH controlado usualmente se corresponde la seroconversión serológica con la del LCR.

En caso de pacientes con VIH sin tratamiento ARV, CD4 <200 cel, la normalización de los parámetros de LCR puede ser más lenta o no revertirse.

En caso de ser negativo el estudio de LCR se puede indicar un nuevo ciclo de tratamiento con penicilina G benzatinica semanal por 3 semanas, reevaluar la respuesta clínica y paraclínica.

En caso de persistir en fallo de respuesta en serología se deberá hacer un seguimiento serológico cada 6 meses, evaluar requerimiento de nuevos estudios de LCR y considerar fenómenos de no conversión.

## PREVENCIÓN

Las medidas más efectivas en cuanto a la transmisión y manejo de la creciente infección por el *Treponema pallidum* se basan de la estructuración y estandarización de programas de tamizaje de ITS, educación en conocimiento y práctica de conductas sexuales seguras y el manejo y tratamiento oportuno de las parejas sexuales de pacientes positivos para sífilis (1,2). Por lo que se ha determinado como recomendación tratar a toda pareja sexual del individuo positivo de los últimos 3 meses, independientemente de que existan o no lesiones compatibles con la infección o de su estado serológico para sífilis (1, 5).

En las últimas décadas la prevención en las infecciones de transmisión sexual como la sífilis se ha basado en educación de prácticas sexuales seguras y la identificación oportuna de parejas sexuales positivas o expuestas para sífilis (1). En cuanto a la educación, se ha recomendado disminuir el número de parejas sexuales, presentar contactos sexuales conocidos, realizar evaluación del tamizaje de ETS en las parejas sexuales, usar el preservativo durante cualquier tipo de relación sexual y finalmente educar a la población en identificación de signos que sugieran patologías específicas, y adicionalmente por parte de los entes de control y manejo de estas patologías, realizar seguimiento de parejas sexuales

expuestas o positivas para sífilis. Estas estrategias han sido un pilar relevante para el control y prevención de la enfermedad, sin embargo, no han presentado ajustes o modificaciones recientemente, viéndose limitadas en el día a día con los cambios comportamentales de la sociedad y los grupos de riesgo, presentado así barreras para su consecución (20).

Se han realizado estudios que muestran eficacia de algunos métodos farmacológicos y no farmacológicos para la prevención y/o reducción de la transmisión del *Treponema pallidum* en el ámbito de las relaciones sexuales, dentro de los que se encuentran el uso de terapias quimio profilácticas manera de pre y postexposición, así como la promoción de conductas como la circuncisión masculina (1,3, 20).

En los últimos años la circuncisión masculina al igual que con el virus del papiloma humano, virus herpes simple tipo 2, haemophilus ducreyi y el virus de inmunodeficiencia humana ha demostrado en múltiples estudios una disminución significativa del riesgo de contagio y transmisión de la infección por *Treponema pallidum* (18, 19). En pacientes sin factores de riesgo, se ha encontrado una reducción de hasta el 33% de la posibilidad de contagio de la sífilis ante contactos con individuos infectados, y de hasta un 62% en los casos de coinfección por virus como el VIH, por otro lado, en hombres circuncidados se encontró una reducción del 48 y 75% respectivamente, de la transmisión a parejas femeninas con o sin coinfección por VIH (18). En cuanto a la prevención de esta conducta en los grupos de hombres que tienen sexo con otros hombres presenta información controversial según los diferentes estudios, sin embargo, no se descarta su utilidad.

La eficacia de la circuncisión masculina se explica por factores de tipo anatómico e inmunológico, siendo de especial importancia la modificación del ambiente externo al eliminar la cavidad subprepucial, ya que al ser un espacio húmedo y cálido funciona de sitio de reservorio para la replicación y colonización de agentes patógenos, así mismo, con la circuncisión se retira una capa vascularizada y queratinizada como espacio predispuesto a la formación de microabrasiones con la relación sexual y expuesto a

fluidos vaginales con la erección (18).

Con el advenimiento del uso de la terapia pre y post exposición para el VIH, se planteó la adaptación de esta terapia a otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la sífilis (20). En estudios recientes se ha mostrado una reducción significativa a corto plazo con la utilización de terapias pre y post exposición con tetraciclinas (doxiciclina), cuando se han evaluado especialmente poblaciones de riesgo en contacto con personas infectadas con sífilis, y con base en lo anterior, se han generado recomendación a favor e incentivando la inclusión de estas intervenciones y terapia a futuro dentro de los programas de prevención en salud pública para con las enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, al momento se requiere estudios más grandes y de mayor duración para evaluar el impacto real de este tipo de intervenciones en la comunidad general (21).

Hacia los años 80, se inmunizó a conejos de experimentación mediante la exposición a células de treponema irradiadas, logrando así inmunidad a cepas del treponema pallidum, por cerca de 1 año, abriendo con esto la posibilidad de un control inmunológico de la enfermedad (5). Sin embargo, al día de hoy se han realizado múltiples intentos de desarrollar una vacuna para la infección por *T. pallidum*, sin embargo, hasta el momento ninguna de ellas ha presentado un impacto significativo en la prevención o manejo de la enfermedad (4). En los estudios más recientes se planteó un prospecto de vacuna que presentó una aparente eficacia en la reducción de la diseminación del treponema durante la primoinfección y la carga bacteriana del treponema en la lesión primaria, sin embargo, hasta el momento continua en fase experimental (15).

En cuanto al tamizaje rutinario en poblaciones generales y de riesgo, quienes no presenten sintomatología de infección activa extrapolada de la población norteamericana se menciona en la tabla 5 (8).

**TABLA 5. TAMIZAJE RUTINARIO DE POBLACIONES PARA SÍFILIS**

| POBLACIÓN                           | RECOMENDACIÓN DE TAMIZAJE  |
|-------------------------------------|--|
| HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES | <ul style="list-style-type: none"> <li>*. AL MENOS UNA VEZ AL AÑO SI SON SEXUALMENTE ACTIVOS.</li> <li>*. CADA 3-6 MESES EN CASO DE FACTORES DE RIESGO. (VER TABLA 1)</li> </ul>   |
| USO TERAPIA PREP VIH                | <ul style="list-style-type: none"> <li>*. AL INICIAR TERAPIA PREP.</li> <li>*. CADA 6 MESES EN PACIENTE CON TERAPIA.</li> <li>*. CADA 3 MESES EN CASO DE FACTORES DE RIESGO. (VER TABLA 1)</li> </ul>  |
| PERSONAS CON VIH                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>*. EN LA EVALUACIÓN INICIAL.</li> <li>*. AL MENOS UNA VEZ AL AÑO SI SON SEXUALMENTE ACTIVOS.</li> <li>*. CADA 3-6 MESES EN CASO DE FACTORES DE RIESGO.(VER TABLA 1)</li> </ul>  |
| HOMBRES Y MUJERES TRANSGÉNERO       | *. ANTE EL CONTEXTO Y DIVERSIDAD DE LOS COMPORTAMIENTO, CONDUCTAS Y REQUERIMIENTOS DE LAS PERSONAS TRANSGÉNERO (PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS, USO DE TERAPIA HORMONALES, PRÁCTICAS SEXUALES, COMPAÑEROS SEXUALES TRANSGÉNERO) SE RECOMIENDA LA TAMIZACIÓN SEA A CRITERIO MÉDICO SEGÚN SUS NECESIDADES PARTICULARES.  |
| HOMBRES Y MUJERES HETEROSEXUALES    | <ul style="list-style-type: none"> <li>*. NO HAY UNA RECOMENDACIÓN PARTICULAR DE TAMIZAJE PARA LA COMUNIDAD GENERAL.</li> <li>*. AL MENOS 1 VEZ AL AÑO EN CASO DE PRESENTAR SITUACIONES RELACIONADAS CON AUMENTO RIESGO. (VER TABLA 1)</li> </ul>  |
| MUJERES QUE TIENEN SEXO CON MUJERES | *. NO HAY UNA RECOMENDACIÓN PARTICULAR DE TAMIZAJE PARA ESTA POBLACIÓN, SE RECOMIENDA SEGUIR INDICACIONES DE POBLACIÓN GENERAL.  |
| MUJERES EMBARAZADAS                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>*. AL INICIO DE LA GESTACIÓN/PRIMER CONTROL PRENATAL.</li> <li>*. PREVIO AL PARTO INDEPENDIENTE DE LA VÍA O SITUACIÓN (CESÁREA, VAGINAL O PREMATURO).</li> <li>*. EN CASO DE MUERTES FETALES (&gt;20 SEMANAS).</li> <li>*. PARA LA CDC EN PACIENTES CON RIESGO INCREMENTADO PARA SÍFILIS O QUE VIVAN EN ZONAS DE ALTA PREVALENCIA SE DEBE REALIZAR TAMIZAJE AL INICIO DEL TERCER TRIMESTRE Y PREVIO AL PARTO.</li> <li>*. SE RECOMIENDA TAMIZAJE PARA EMBARAZADAS CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE OTRAS ITS, NUEVOS COMPAÑEROS SEXUALES Y RELACIONES SEXUALES CON MSM O MUJERES TRANSGÉNERO.</li> </ul> |
| NEONATOS                            | *. AL MOMENTO DEL PARTO.   |

# BIBLIOGRAFÍA

1. Radolf JD, Tramont EC. Sífilis (*Treponema pallidum*). In: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Practica. Ninth Edi. Elsevier España; S.L.U.; 2021:2865-2892. doi:10.1016/B978-84-9113-499-2/00237-X
2. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Treponema*, *Borrelia*, and *Leptospira*. In: Journal of Chemical Information and Modeling. Vol 9. 9th ed. ; 2021:327-339. [https://books.google.com.co/books?id=KdzQDwAAQBAJ&lpg=PP1&dq=murray microbiologia 9 edicion&hl=es&pg=PR3#v=onepage&q=murray microbiologia 9 edicion&f=false](https://books.google.com.co/books?id=KdzQDwAAQBAJ&lpg=PP1&dq=murray+microbiologia+9+edicion&hl=es&pg=PR3#v=onepage&q=murray+microbiologia+9+edicion&f=false)
3. Kojima N, Klausner J. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(10):24-38. doi:10.1007/s40471-018-0138-z.
4. Korenromp EL, Ríos C, Apolinar ALS, et al. Prevalence and incidence estimates for syphilis, chlamydia, gonorrhoea, and congenital syphilis in Colombia, 1995-2016. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2020;42:1-10. doi:10.26633/RPSP.2018.118
5. Singh SK. Sexually Transmitted Treponematoses. In: *Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections*. 1st ed. ; 2019:211-223. doi:10.1002/9781119380924
6. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, et al. Early syphilis: Risk factors and clinical manifestations focusing on HIV-positive patients. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-9. doi:10.1186/s12879-019-4269-8
7. Nadarzynski T, Llewellyn CD. *Sexually Transmitted Infections*. Tenth Edit. Elsevier Inc.; 2019. doi:10.1016/B978-0-323-55512-8.00007-7
8. Cherneskie T, Et al. The Diagnosis, Management and Prevention of Syphilis: An Update and Review. *Std Hiv Prev Train Cent*. 2019;(March 2019):100.
9. Rodrigues J, Filho DM, Galbán E, Talhari C, Carlos J, Sardinha G. Effectiveness of syndromic management for male patients with urethral discharge symptoms in Amazonas, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):779-784.
10. Shi Y, Yang Y, Wang Y, et al. Prevalence and associated factors of *Treponema pallidum* infection in a rural area of southwestern China. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1-9. doi:10.1186/s12889-020-08952-7
11. Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: A review of the current evidence. *Sex Health*. 2015;12(2):103-109. doi:10.1071/SH14174
12. Leal M. Syphilis. In: *Atlas of Sexually Transmitted Diseases. Clinical Aspects and Differential Diagnosis*. Vol 1. 1st ed. ; 2012:16-104. doi:10.1136/sti.67.4.356-c
13. Lupi O, Hozannah A, Passos MRL, et al. Bacterial Sexually Transmitted Disease. *Trop Dermatology Second Ed*. Published online 2016:313-345. doi:10.1016/B978-0-323-29634-2.00026-2
14. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;3(17073):49. doi:10.1038/nrdp.2017.73.Syphilis

15. Soong TR, Granter SR, Haefner HK, Laga AC. Infectious Disorders of the Lower Genital Tract. In: Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Third Edit. Elsevier Inc.; 2017:62-100. doi:10.1016/B978-0-323-44732-4.00004-2
16. Lithgow K V., Hof R, Wetherell C, Phillips D, Houston S, Cameron CE. A defined syphilis vaccine candidate inhibits dissemination of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. Nat Commun. 2017;8:1-10. doi:10.1038/ncomms14273
17. Cameron CE. Syphilis Vaccine Development: Requirements, Challenges, and Opportunities. Sex Transm Dis. 2018;45(9S Suppl 1):S17-S19. doi:10.1097/OLQ.0000000000000831
18. Tobian AAR, Quinn TC. Prevention of syphilis: Another positive benefit of male circumcision. Lancet Glob Heal. 2014;2(11):e623-e624. doi:10.1016/S2214-109X(14)70325-0
19. Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: A systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2006;82(2):101-109. doi:10.1136/sti.2005.017442
20. Peterman TA, Cha S. Context appropriate interventions to prevent syphilis: a narrative review. 2019;45:1-17. doi:10.1097/OLQ.0000000000000804.Context
21. Dombrowski JC, Hughes JP, Buskin SE, et al. A Cluster Randomized Evaluation of a Health Department Data to Care Intervention Designed to Increase Engagement in HIV Care and Antiretroviral Use. Sex Transm Dis. 2018;45(6):361-367. doi:10.1097/OLQ.0000000000000760
22. Salvador S. Diagnóstico situacional de sífilis materna y sífilis congénita. Organ Panam la Salud. Published online 2010:54. [http://www.paho.org/els/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=885-diagnostico-sifilis&category\\_slug=documentacion-tecnica-1&Itemid=364](http://www.paho.org/els/index.php?option=com_docman&view=download&alias=885-diagnostico-sifilis&category_slug=documentacion-tecnica-1&Itemid=364)
23. Morse SA, Holmes K, Ballar R, Moreland A. Syphilis. In: Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. Vol 1. 4th ed. ; 2010:1247. doi:10.1001/archderm.1990.01670330127033
24. Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. CDC Guidel. 2015;1(4):34-48. doi:10.1097/00008480-200308000-00006