

Monografía

Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamientoTeodoro Carrada Bravo¹¹Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, IMSS.

Historia natural y social de la sífilis. La sífilis es una infección sistémica y crónica, causada por el *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum* generalmente se transmite por contacto sexual y clínicamente se caracteriza por episodios de enfermedad activa, interrumpidos por lapsos de latencia. Tras un periodo de incubación promedio de 3 semanas, aparece la lesión primaria o “chancro” que frecuentemente se acompaña de una linfadenopatía regional o “bubón”. La fase bacterémica secundaria cursa con lesiones mucocutáneas y adenitis linfática generalizada y se continúa con un período de latencia subclínica que dura muchos años. La fase terciaria tardía se desarrolla sólo en la tercera parte de los enfermos no tratados y se manifiesta por lesiones mucocutáneas, osteoarticulares o parenquimatosas de carácter destructivo llamadas “gomos”, aortitis con formación de aneurismas o afección sintomática del sistema nervioso central.¹⁻⁴ En la figura 1 se muestra la historia natural y social de la sífilis.

Epidemiología en México. Durante 1998 y 2000, la Secretaría de Salud de México registró 1,732 y 1,824 casos anuales de sífilis adquirida (tasa de 1.82 por 100,000 habitantes), estas cifras, parecerían indicar que la sífilis es un padecimiento poco frecuente en este país, pero, al revisar varios estudios de investigación realizados por el Instituto Nacional de Salud Pública, en diversos grupos de la población mexicana se observó:

En 1,371 hombres quienes solicitaron diagnóstico de VIH en el CONASIDA en 1992, se encontró una prevalencia de los anticuerpos séricos contra *T. pallidum* de 15.1%.

En diversas seroencuestas efectuadas en sexoservidoras mexicanas entre 1992 y 1999, se registró una positividad variable del 6.4% al 16.2%.

En las usuarias de los servicios de ginecología y planificación familiar de la ciudad de México y de Cuernavaca, Mor. en 1994-1995, la prevalencia de anticuerpos treponémicos fue en 1.1% a 2.5%. Esta información indica la existencia de un enorme subregistro de los casos infectados, y los médicos generales deberían estar más alertas al considerar que la sífilis es una de las infecciones transmitidas sexualmente (ITS) de más frecuente hallazgo.^{12, 13}

Sífilis y SIDA. Las personas con riesgo mayor de padecer sífilis son los varones homosexuales jóvenes, las sexoservidoras, los trabajadores migrantes y de la vida galante noctur-

na, los usuarios de drogas endovenosas y las muchas personas promiscuas que viven en los barrios céntricos de las grandes urbes de México; estos grupos de riesgo alto, suelen tener coexistencia de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con sífilis activa y otras ITS.²⁻¹⁷ Existen pruebas seguras de que la sífilis primaria y el herpes genital, que cursan con úlceras genitales, pueden ser un factor de riesgo importante para la adquisición y transmisión del VIH, por esta razón, es recomendable en todos los enfermos sífilíticos incluir la caracterización serológica del VIH y repetir las pruebas después del tratamiento. Se debe insistir en la necesidad de realizar la investigación epidemiológica del enfermo, y de todos sus contactos sexuales y hacerles un seguimiento a plazo largo.¹⁴⁻¹⁹

Las tasas de incidencia y de mortalidad por sífilis en México han tenido un descenso aparente, en contraste con el resultado de las encuestas nacionales seroepidemiológicas y de las tendencias mundiales, que indican un repunte de los casos nuevos y de los brotes epidémicos, principalmente entre los grupos de riesgo alto.^{17,18} Es importante educar a los médicos más jóvenes que no estén familiarizados con esta importante patología, y valdría la pena investigar si la discrepancia estadística mencionada obedece al mal diagnóstico o al subregistro de los casos, por ello, conviene ampliar las investigaciones, mejorar la calidad y la oportunidad de la notificación y capacitar al personal de los laboratorios para efectuar correctamente la microscopía de campo oscuro y las pruebas serológicas diversas, función y responsabilidad que corresponde a los directivos, los médicos generales y los especialistas de todas las categorías. El gran clínico francés Jean Alfred Fournier escribió: “Es muy sencillo el diagnóstico del chancro, lo muy difícil es tenerlo en mente”.

El estudio de Oslo. Las principales manifestaciones clínicas de la sífilis fueron reconocidas por los médicos del siglo XIX, antes de que August von Wasserman pusiera en práctica el primer método serológico para su reacción de diagnóstico.⁶ La historia natural de la lúes del adulto no tratada, se perfiló en la investigación longitudinal y prospectiva de 1,978 pacientes, atendidos en el Hospital de Oslo por el Profesor Boeck de 1890 a 1910, quien creía que los medicamentos mercuriales disponibles eran más tóxicos que benéficos. Casi todos los enfermos permanecieron hospitalizados por cerca

de tres meses, pero algunos pocos duraron encamados por 10 a 12 meses incluso, porque se creía eran potencialmente infecciosos. La investigación fue continuada por Bruusgaard,⁷ y 50 años más tarde fue retomada por Gjestland y su grupo, quienes examinaron los registros de 1,404 enfermos residentes de Oslo, y entre 1949-1951 recopilaron los datos del 80% de los casos iniciales, habiendo encontrado vivos a sólo 239 (17%) que fueron examinados cuidadosamente en un hospital moderno, hazaña de investigación notable, dado el largo tiempo transcurrido.⁸

Antes de 1950 se creía que las recaídas eran consecuencia del tratamiento inadecuado. Gjestland observó que el 23.6% de los pacientes sin tratamiento sufrieron cuando menos una recaída, aproximadamente el 90% recayeron durante el primer año, el 94% a los dos años y algunos pocos antes de los 4 años. Las recaídas fueron seguidas por periodos de latencia, es decir, había evidencia histórica o serológica de sífilis pero sin manifestaciones clínicas; estas recaídas afectaron principalmente la orofaringe y la región anogenital húmedas, que potencialmente eran sitios infectantes.

Patogenia y cuadro clínico. Las manifestaciones generalizadas parenquimatosas, constitucionales y mucocutáneas de la sífilis secundaria aparecen habitualmente de las 6 a 8 semanas de la curación del chancro. En otros pacientes, las lesiones secundarias pueden aparecer varios meses después de que el chancro se ha curado, algunos enfermos pueden alcanzar la fase de latencia sin haber presentado previamente lesiones de la fase secundaria. Las características histopatológicas de las lesiones cutáneas maculopapulosas secundarias son: hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en la dermis papilar y presencia de polimorfonucleares en la dermis superficial y de infiltración perivascular por monocitos, células plasmáticas y linfocitos en la dermis más profunda. Los treponemas se pueden demostrar en muchos tejidos, como el humor acuoso del ojo, y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La invasión del sistema nervioso central por *T. pallidum* se produce durante las primeras semanas o meses de la infección, y las alteraciones en el LCR se demuestran hasta en el 40% de los pacientes durante la fase secundaria. La hepatitis clínica y la glomerulonefritis membranosa con depósito de inmunocomplejos son manifestaciones relativamente infrecuentes pero bien establecidas de la sífilis secundaria; las pruebas de función hepática pueden estar alteradas hasta en el 25% de los pacientes con sífilis temprana. El 85% de los pacientes con sífilis secundaria presenta linfadenopatía generalizada no dolorosa. La presencia paradójica de lesiones cutáneas secundarias a pesar de la presencia de títulos elevados de anticuerpos, incluidos los anticuerpos de inmovilización frente al *T. pallidum* no ha sido explicada. Las lesiones secundarias remiten al cabo de 2 a 6 semanas y la infección entra en la fase de latencia, que sólo se puede diagnosticar mediante pruebas serológicas. En la

era anterior a los antibióticos, hasta el 25% de los pacientes no tratados presentaba uno o más recidivas mucocutáneas generalizadas o localizadas durante los primeros dos o cuatro años tras la infección. Debido a que más del 50% de estas recidivas infecciosas se produce durante el primer año, es importante la identificación y la entrevista de los contactos sexuales en todos los pacientes con sífilis de menos de un año de duración. En la actualidad, es rara la erupción cutánea recurrente generalizada.⁹⁻¹⁶

Las manifestaciones variadas de la fase secundaria suelen ser difusas y simétricas, y linfadenopatía generalizada no dolorosa. La erupción cutánea consiste en lesiones denominadas sífilides: maculosas, papulosas, papuloescamosas y, ocasionalmente pustulosas; es frecuente observar la coexistencia de más de una de estas formas. La erupción cutánea puede ser muy sutil, aproximadamente el 25% de los pacientes con erupción cutánea visible debida a sífilis secundaria no está consciente de las manifestaciones dermatológicas. Las máculas *rojo pálido o rosadas*, no pruriginosas, bien delimitadas y redondeadas, miden entre 5 a 10 mm de diámetro y se distribuyen en el tronco y la parte proximal de las extremidades (figura 2). Al cabo de varios días o semanas, aparecen también lesiones papulosas de color rojo de 3 a 10 mm de diámetro. Estas sífilides pueden progresar hasta formar lesiones necróticas parecidas a pústulas, con el incremento en la intensidad de la endarteritis y de la infiltración mononuclear perivascular, se distribuyen de manera difusa y afectan con frecuencia las palmas y plantas así como a la cara y el cuero cabelludo (figura 3). Las diminutas lesiones denominadas sífilides foliculares afectan a los folículos pilosos y pueden producir alopecia areata en parches con pérdida del pelo en el cuero cabelludo, las cejas o la barba hasta en el 5% de los casos (figura 4). La endarteritis obliterante y la isquemia progresivas causan la descamación superficial de las pápulas, sífilides papuloescamosas y, finalmente, la necrosis central en las sífilides pustulosas, propia de la llamada sífilis secundaria maligna.

En las zonas corporales más calientes, húmedas, como la zona perianal, la vulva, el escroto, la parte interna de los muslos, las axilas y la piel bajo las mamas, las pápulas pueden aumentar de tamaño y erosionarse dando lugar a lesiones amplias, húmedas, *rosadas o grisáceas* y de gran capacidad infecciosa denominadas condilomas planos (figura 5), que se observan en el 10% de los pacientes con sífilis secundaria. Las erosiones mucosas superficiales reciben el nombre de placas mucosas, afectan al 10 a 15% de los pacientes y se pueden localizar en labios, mucosa bucal, lengua, paladar, faringe, vulva y vagina, glande o zona interna del prepucio. La placa mucosa típica es una erosión indolora de coloración plateada o grisácea rodeada de una zona periférica rojiza. Los condilomas planos son especialmente frecuentes durante las recidivas y las lesiones cutáneas tienden a distribuirse de for-

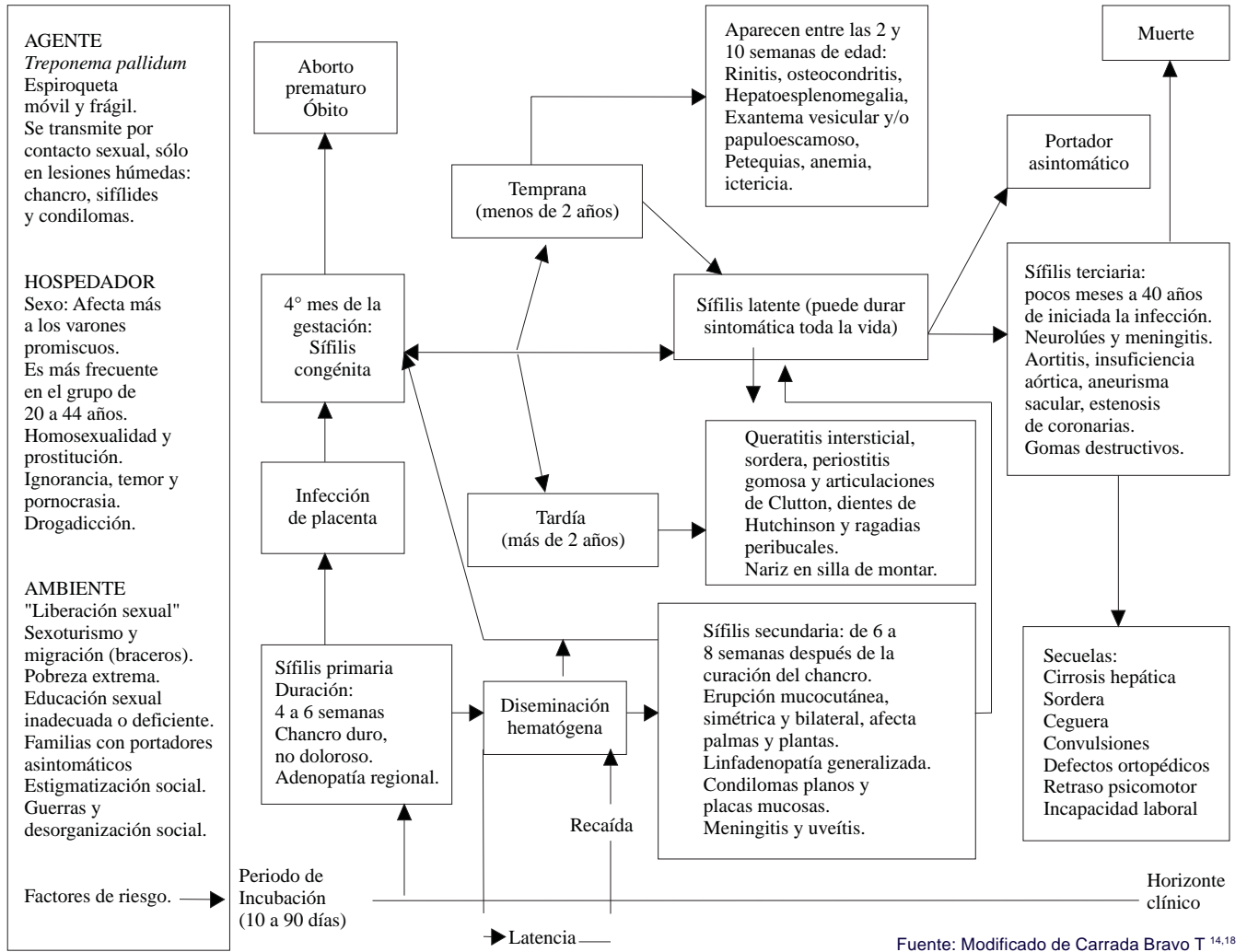


Figura 1. Historia natural de la sífilis no tratada.

ma asimétrica y parecen más infiltradas, tienen cierto parecido a las lesiones cutáneas de la sífilis terciaria. Estas características pueden reflejar el incremento de la inmunidad celular contra los treponemas.

Los síntomas generales que pueden acompañar o anteceder a la sífilis secundaria son: irritación faríngea (15 a 30%), fiebre (5 a 8%), pérdida de peso (2 a 20%), malestar (25%), anorexia (2 a 10%), cefalea (10%) y meningismo (5%). La meningitis aguda sólo afecta al 1 a 2% de los casos, pero el número de células y los niveles de proteína en el LCR están aumentados en el 30% de los casos o más. Otras complicaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria son: hepatitis, neuropatía, gastritis hipertrófica, proctitis de distribución irregular, colitis ulcerosa o masa inflamatoria del rectosigmoide, artritis y periostitis. Las alteraciones oculares que sugieren sífilis secundaria, y cuyo origen no se ha explicado

son: anomalías pupilares, neuritis óptica y un síndrome de retinitis pigmentosa, así como la clásica iritis granulomatosa. Generalmente el diagnóstico de sífilis secundaria se ha considerado sólo después de que el paciente no responde al tratamiento con esteroides. La uveítis anterior se ha observado en el 5 a 10% de los pacientes, y se ha demostrado la presencia de *T. pallidum* en el humor acuoso de los pacientes. La hepatitis sifilítica se caracteriza por un nivel sérico extraordinariamente elevado de fosfatasa alcalina y una morfología histológica inespecífica, diferente de la observada en la hepatitis viral, muestra inflamación moderada y leucocitosis de polimorfonucleares y linfocitos, lesión hepatocelular discreta y ausencia de colestasis. La lesión renal cursa con proteinuria y síndrome nefrótico agudo, rara vez, se observa glomerulonefritis hemorrágica caracterizada por la presencia de depósitos subepiteliales electrónicamente densos e inmuno-



Figura 2. Sifilides papulares muy frecuentes en la lúes secundaria. Este paciente presentó anorexia, ronquera, artralgias y fiebre leve.



Figura 3. Superficies palmoplantares con lesiones redondeadas y planas. Este paciente tenía adenopatías no dolorosas, firmes y discretas a la palpación.



Figura 4. Paciente sífilítico con alopecia moteada en zonas pequeñas, diseminadas e irregulares. La prueba de VDRL fue positiva a título de 1:64.



Figura 5. Condilomas planos de la región genitoanal, macerados y con olor fétido, generalmente poseen una gran cantidad de espiroquetas y son más infecciosas que otras lesiones secas. El título de VDRL fue 1:128.

complejos de antígeno-anticuerpo-complemento, hallazgo que sugieren una glomerulonefritis causada por los inmunocomplejos depositados en los capilares del glomérulo.

Sífilis latente. La positividad en las pruebas de anticuerpos no-treponémicos y treponémicos específicos para la sífilis, junto con la normalidad del LCR y la ausencia de manifestaciones clínicas de sífilis, indican el diagnóstico de sífilis latente, en personas con antecedentes de lesiones primarias o secundarias, o el parto de un niño con sífilis congénita. La negatividad en una prueba serológica previa a los anteceden-

tes de lesiones o exposición, puede ser útil para establecer la duración de la infección latente. La sífilis latente inicial corresponde al primer año tras la infección, mientras que la sífilis latente tardía se inicia años después de la infección en el paciente no tratado, y se acompaña de inmunidad relativa frente a la recidiva infecciosa y a un incremento en la resistencia frente a la reinfección. Durante esta fase, el *T. pallidum* aún puede diseminarse de manera intermitente a través del torrente sanguíneo y las mujeres embarazadas con sífilis latente pueden infectar el feto in útero. Además, se han observado casos

Cuadro 1. Sensibilidad comparada de las pruebas serológicas en la sífilis no tratada. Porcentaje medio de positividad (intervalo) en las fases distintas de la sífilis del adulto

Prueba*	Primaria	Secundaria*	Latente	Terciaria**
VDRL	78 (74-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)
FTA-ABS	84 (70-100)	100	100	96
MHA-TP	76 (69-90)	100	100	94

* La especificidad de estas pruebas es del 97 a 99%.

Fuente: Modificado de S. Larsen.¹¹

Cuadro 2. Causas de falso-positivo (FP) en las pruebas serológicas no-treponémicas para la sífilis.*

Causas	Incidencia de reacciones falsamente positivas %
Reacciones FP agudas < 6 meses	
Infección viral o vacunación reciente	1-2
Herpes genital	4.4
Virus de la inmunodeficiencia humana	1-4
Infección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-2
Paludismo	11
Reacciones FP crónicas > 6 meses	
Envejecimiento	9-11
Trastornos autoinmunes	1-20
Lupus eritematoso sistémico	11-20
Artritis reumatoide	5
Consumo parenteral de drogas	20-25

Fuente: Modificado de S. Larsen.^{40,43}

de transmisión de la sífilis por transfusión de sangre de pacientes con sífilis latente de muchos años de duración. Se suponía que la sífilis latente tardía no tratada presentaba tres formas posibles de evolución: 1) podía persistir durante toda la vida del paciente infectado, 2) evolucionar hacia sífilis tardía o 3) resolverse espontáneamente con reversión de los resultados positivos de las pruebas serológicas. Sin embargo, se sabe en la actualidad que las pruebas de anticuerpos treponémicos más sensibles no se negativizan casi nunca a no ser que se administre un buen tratamiento. Cerca del 70% de los pacientes con sífilis latente no tratada nunca presenta signos clínicos de sífilis tardía, aunque la curación espontánea es dudosa.

Pruebas serológicas para la sífilis. La profusión comercial de pruebas serológicas para la lúes ha causado confusión innecesaria. Los anticuerpos no-treponémicos contienen IgG e IgM dirigidas específicamente contra el complejo antigénico cardiolipina-lectina-colesterol (calecol), que en la literatura antigua se llamaba reagina. De manera práctica se usan dos métodos de floculación, el RPR que puede automatizarse y la prueba estandarizada del *Venereal Disease Research La-*

boratory o VDRL, la primera de ellas es más cara aunque más fácil de realizar y se utiliza menor cantidad de suero no calentado. La sensibilidad de ambas pruebas es similar, y el título de 1:32 o más refleja el grado de actividad de la enfermedad. Los títulos en la prueba VDRL casi nunca se corresponden con la prueba RPR, y cuando se hace el seguimiento de un paciente secuencialmente para conocer la respuesta terapéutica conviene usar una prueba única. En México, el método VDRL es la técnica recomendada cuando se aplica al líquido cefalorraquídeo o el suero, es más económica y está fácilmente disponible en los laboratorios de las unidades de atención primaria de la salud.¹⁸

Hay dos pruebas treponémicas: el método de absorción de los anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) y la microhemaglutinación frente a *T. pallidum* (MHA-TP), ambas pruebas son muy específicas, y tienen un alto valor diagnóstico positivo para la sífilis; no obstante, incluso estas dos pruebas dan resultados falso-positivos cuando se les ha usado como método de detección en la población general. La prueba de inmovilización de *T. pallidum* (TPI) en la que los treponemas vivos quedan inmovilizados por el suero inmune más complemento, es el estándar de oro, pero más laboriosa de realizar, y generalmente se efectúa sólo en los laboratorios de investigación. En el cuadro 1 se recoge la sensibilidad promedio de las pruebas VDRL, FTA-ABS y MHA-TP. Adviértase que los métodos no-treponémicos no tienen reactividad en un 25% de los pacientes con sífilis primaria o tardía, y lo más aconsejable es repetir el VDRL al cabo de 2 semanas, si la prueba inicial fue negativa. En la sífilis secundaria todas las pruebas serológicas son reactivas, y un resultado negativo excluye la posibilidad de sífilis en el paciente con lesiones mucocutáneas compatibles.¹⁹ El *pallidum* se ha recuperado del LCR durante la sífilis primaria y secundaria en la tercera parte de los casos; este hallazgo se asocia muy a menudo, aunque no siempre, a otras alteraciones del LCR.¹⁷

Dado que el antígeno calecol existe en otros tejidos, las seropuebas pueden resultar positivas en personas sin infección treponémica, pero a títulos bajos de 1:8 o menos, obtenidos en cerca del 1% de los pacientes examinados (falsos-positivos); estos resultados se consideran agudos cuando se negativizan a los 6 meses, y son crónicos si persisten 6 meses o más. Las pruebas VDRL y RPR tienen especificidad del 97 a 99%, pero los falsos-positivos se han registrado en el 25% de

los drogadictos por vía endovenosa, en el 10% de pacientes mayores de 70 años, y en quienes sufren de las enfermedades autoinmunes. En un paciente con prueba no-treponémica falsamente positiva, la sífilis se excluye por la negatividad de la prueba treponémica. En el cuadro 2 se recogen las causas más comunes de los resultados falso-positivos.²⁰

Tratamiento. El más utilizado es la dosis única de bencilpenicilina benzatina 2.4 millones de unidades, por vía intramuscular. En los enfermos alérgicos a la penicilina se ha recomendado aplicar dociciclina o tetraciclinas, por dos semanas. Aunque la ceftriaxona y la azitromicina han demostrado actividad contra el *T. pallidum* en los modelos animales, los ensayos clínicos en los humanos no han tenido alcance suficiente para permitir aconsejar esos fármacos en el manejo de la sífilis.¹⁶

Discusión y comentarios. El diagnóstico de la sífilis secundaria se funda en el interrogatorio, la exploración dermatológica cuidadosa y las pruebas serológicas positivas, pero la respuesta al tratamiento se determina mediante el control cuantitativo del VDRL a los 1, 3, 6 y 12 meses del tratamiento. Las pruebas no-treponémicas se emplean como criba en las embarazadas y en personas con factores de riesgo conocidos, y son las únicas útiles para el diagnóstico serológico de la sífilis del sistema nervioso central, mientras las pruebas treponémicas se indican para descartar los resultados falso positivos, es decir, la positividad del VDRL en ausencia de sífilis.²¹ Desde el punto de vista práctico, deberá considerarse que un tercio de los enfermos con sífilis no-tratada, desarrollarán neurosífilis y/o aortitis sífilica, enfermedades invalidantes y de grave pronóstico, por el contrario, el tratamiento oportuno y adecuado es capaz de curar a los pacientes y a los contactos sexuales del enfermo.^{8,11}

Adviértase que las lesiones cutáneas de la lúes secundaria son múltiples y polimorfas, puede haber una combinación de máculas, pápulas, lesiones foliculares minúsculas, pústulas y/o nódulos con aumento de volumen de los ganglios linfáticos, y síntomas constitucionales moderados; de un modo práctico, el diagnóstico debe considerar todas estas características, y no es aconsejable diagnosticarla en el paciente con sólo serología positiva, sin otras manifestaciones. El médico debe interrogar los antecedentes, lugares y fechas de los contactos sexuales del paciente, tener el cuidado de no omitir el examen detallado de la región anogenital, la cavidad oral, los ojos, el hígado y el bazo del enfermo: recuérdese que la lúes es infección sistémica, capaz de simular a muchas otras enfermedades.²²⁻²⁴

En los últimos años, en México se ha registrado una disminución aparente de los casos de sífilis notificados al Sistema Nacional de Salud, pero las encuestas realizadas con técnicas confiables han demostrado la existencia de grupos de alto riesgo portadores del *Treponema pallidum* y del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), además de otras infeccio-

nes de transmisión sexual (ITS). Por esta razón, en todas las Unidades de Salud y Facultades de Medicina debería impartirse una capacitación completa referente al diagnóstico, epidemiología y tratamiento de las ITS²⁵ y, frente a cualquier caso de sífilis confirmado, se debe exigir la investigación completa del núcleo familiar y entrevista con todos los contactos sexuales del paciente, es necesario también reforzar la red de laboratorios de salud pública, educar a los enfermos y a los grupos de riesgo alto, y perfeccionar el sistema de vigilancia epidemiológica con apoyo logístico-financiero adecuado y suficiente.

Agradecimientos

El autor agradece la información científica proporcionada por el Dr. Daniel M. Musher, Jefe del Servicio de Infectología del Veterans Administration Hospital y Profesor de Inmunología del Baylor College of Medicine en Houston, Texas, y la Dra. Sandra A. Larsen, Directora de la División de Treponemas, del Programa de Laboratorios en las enfermedades de transmisión sexual del Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, EUA.

Referencias

1. Musher DM. Early syphilis. In: Holmes K, Sparling P, Mardh PA eds. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1999; 479-89.
2. Beirana LVG, González GA, Hirata VC, Rivera MW. Enfermedades venéreas. Rev Fac Med UNAM 1977; 20: 4-31.
3. Clark EG. Natural history of syphilis and levels of prevention. Brit J Ven Dis 1954; 30: 191-97.
4. Herrera-Romo L. Sífilis. En: Martínez y Martínez R. La Salud del niño y del adolescente. 3ª ed. México: Masson-Salvat, 1995: 1221-26.
5. Rhodes AR, Luger AFH. Sífilis y otras treponematoses. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IN, Austen KF. Dermatología en Medicina General. 3ª ed. Buenos Aires y México: Panamericana 1987; 3: 2656-716.
6. Yobs AR, Brown L, Hunter EF. Fluorescent antibody technique in early syphilis. Arch Pathol 1964; 77: 220-25.
7. U.S. Public Health Service. Manual tests for syphilis. Washington DC: U S Government Printing Office, 1995: PHS publication No. 411.
8. Centers for Disease Control. Guidelines for the prevention and control of congenital syphilis. Morb Mort Week Rep 1993; 37(S-1): 1-3.
9. Centers for Disease Control. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. Morb Mort Week Rep 1993; 42(RR-14): 1-32.
10. Thin RN. Early syphilis in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ eds. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. Nueva York and San Louis: Mc Graw-Hill 1990: 221-30.
11. Larsen SA, Hunter EF, Creighton ET. Syphilis. Diagnostic testing for selected sexually transmitted diseases: guidelines for clinicians. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ eds. Nueva York and San Louis: Mc Graw-Hill, 1990: 927-34.
12. Uribe-Salas F, Hernández-Ávila M, Conde-González C, Juárez-Figueroa L, Uribe-Zúñiga P, Calderón-Jaimes E et al. Prevalence, incidence and determinants of syphilis in female commercial sex workers in Mexico City. Sex Trans Dis 1996; 23: 120-6.

13. Juárez-Figueroa LA, Meléndez-Betancourt LA, Conde-González CJ. Hallazgo de sífilis a término del embarazo en mujeres de Cuernavaca, Mor. *Rev Invest Clin (Méx)* 2001; 53(4): 375-7.
14. Carrada-Bravo T. Las enfermedades de transmisión sexual como problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1988; 45(9): 611-18.
15. Carrada-Bravo T. Observaciones sobre el *Treponema pallidum* y la historia natural de la sífilis en México. Investigación preliminar. *Dermatología Rev Méx* 1989; 33(6): 359-66.
16. Carrada-Bravo T, Durán-Bermúdez H. Observaciones sobre la ultraestructura del chancro sífilítico y su historia natural en México. *Dermatología Rev Méx* 1990; 34(1): 32-42.
17. Carrada-Bravo T. Estudio ultraestructural del *Treponema pallidum* y de un chancro sífilítico humano. *Patología Rev Latinoamer* 1991; 29(3): 167-69.
18. Carrada-Bravo T. Lo que usted debe saber sobre la sífilis. Las enfermedades al día (Méx) 1985; 101: 12-14.
19. Carrada-Bravo T. El espectro clínico-epidemiológico del SIDA en México. *Rev Colegio de Médicos Irapuato* 1991; 1(9): 100-108.
20. Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W, Lemon S et al. Sexually transmitted diseases 2nd ed. Nueva York and San Louis: Mc Graw-Hill, 1990: 3-1113.
21. Calderón-Jaimes E. Diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones de transmisión sexual. *Rev Fac Med UNAM (Méx)* 2002; 45: 110-117.
22. Calderón JE, Conde GC, Juárez FL, Uribe ZP, Olamendi PM y cols. Prevalencia de anticuerpos antitreponémicos en 3,098 mujeres dedicadas a la prostitución en la ciudad de México. *Rev Invest Clin (Méx)* 1994; 46: 431-36.
23. Stockes JH. *Modern Clinical Syphilology*. 3rd ed, Philadelphia: Saunders, 1945: 2-296.
24. Lukehart SA, Holmes KK. Sífilis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 14a ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamer, 1998: 1172-84.
25. King A, Nicol C. *Venereal Diseases*. 4th ed. Londres: Bailliere-Tindall, 1980: 14-29.
26. Willcox RR. Early acquired venereal syphilis. In: *Textbook of venereal diseases and treponematosis*. Londres: William Heinemann Medical Books Ltd, 1964: 166-87.
27. Thin RN. Early syphilis in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W, Lemon SM et al. *Sexually transmitted diseases*. 2nd ed. Nueva York and San Louis: Mc Graw-Hill, 1990: 221-29.
28. Wasserman A. Eine Serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Dtsche Med Wochenschr* 1906; 32: 745-49.
29. Bruusgaard E. Über das schicksal der nicht specifisch behandelten leutiker. *Arch Dermatol Syph (Berlin)* 1929; 157: 309-22.
30. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis: An epidemiologic investigation on the natural course of syphilitic infection based on a restudy of the Boeck- Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol* 1955; 35 [Suppl] (Stockh): 1-629.
31. Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 161-74.
32. Musher DM. *Biology of Treponema pallidum*. Lemon. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling FP, Wiesner PJ. Eds. *Sexually transmitted diseases*. 2nd ed. Nueva York: Mc Graw-Hill 1990: 205-11.
33. Thomas SB. The Tuskegee syphilis study, 1932 to 1972: Implications for HIV education and AIDS-risks education programs in the black community. *AJ Public Health* 1991; 81: 1498-514.
34. Carrada-Bravo T. Observaciones sobre el *Treponema pallidum* y la historia natural de la sífilis en México. *Rev Méx Dermatol* 1989; 223: 359-66.
35. Youmans BJ ed. Sífilis y problemas relacionados. *Clin Med Norteamer* 1964; Número extraordinario: 1-747.
36. Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Hansen E, Radolf JD, Norgard MV. Virulent *Treponema pallidum* activates humans vascular endothelial cells. *J Infect Dis* 1992; 165: 484-93.
37. Baughn RE, Mc Neely MC, Jorizzo JL, Musher DM. Characterization and host components in immune complexes from patients with secondary syphilis. *J Immunol* 1986; 136: 1406-14.
38. Rhodes AR, Luger AFH. Syphilis and other treponematoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K eds. *Dermatology in General Medicine*. 3rd ed. Nueva York: Mc Graw-Hill 1987; 2: 2395-2452.
39. Chávez-Cortés H. Secundarismo sífilítico. *Dermatología Rev Méx* 1993; 37 (Supl 1): 412-413.
40. Larsen SA, Beck-Sague CM. Syphilis. In: Ballows A, Hausler WJ, Ohashi M, Turano A eds. *Laboratory diagnosis of Infectious Diseases: Principle and practice*. Nueva York: Springer-Verlag, 1988; 1: 490-503.
41. Hart G. The role of treponemal tests in therapeutic decision making. *Amer J Pub Health*. 1983; 73: 739-43.
42. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA* 1985; 253: 1296-99.
43. Larsen SA. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 1-16.
44. Olanski S, Rudolph AH. Syphilis. In: Top FH, Wehrle PF eds. *Communicable and Infectious Diseases*. 1st ed. Saint Louis: C. V. Mosby Co, 1972: 648-660.
45. Sparling PF. Diagnosis and treatment of syphilis. *N Engl J Med* 1971; 284: 642-57.
46. Brown WJ. *Syphilis and other venereal diseases*. Cambridge: Harvard University Press, 1970: 2-411.
47. Juárez-Figueroa LA, Meléndez-Betancourt LA, Conde-González CJ. Hallazgo de sífilis a término de embarazo en mujeres de Cuernavaca, Mor. *Rev Invest Clin (Méx)* 2001; 53: 375-7.

