



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
DR. IGNACIO MORONES PRIETO
SAN LUIS POTOSÍ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital regional de alta especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de pediatría

Comparar la precisión diagnóstica de las diferentes pruebas para detectar sífilis congénita en hijos de madres con sospecha o diagnóstico de sífilis, revisión sistemática de la literatura.

Yesenia Itzel Barrón Aguirre

DIRECTOR CLÍNICO
Carolina Villegas Álvarez

DIRECTOR METODOLÓGICO
M. En C. Mauricio Pierdant Pérez

Febrero 2025



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
DR. IGNACIO MORONES PRIETO
SAN LUIS POTOSÍ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de pediatría
Comparar la precisión diagnóstica de las diferentes pruebas para detectar sífilis congénita en hijos de madres con sospecha o diagnóstico de sífilis, revisión sistemática de la literatura

Yesenia Itzel Barrón Aguirre

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Carolina Villegas Álvarez

No. de CVU del CONACYT 246146; Identificador de 0000-0002-3930-8745

DIRECTOR METODOLÓGICO

M. En C. Mauricio Pierdant Pérez

No. de CVU del CONACYT 278349; Identificador de 0000-0002-4606-0071

SINODALES

Subespecialista Infectología pediátrica

Dr. Hector Aguirre Alvarado

Presidente

Subespecialista Neonatología pediátrica

Dr. Esau Bautista Díaz

Sinodal

Subespecialista Hematología pediátrica

Dr. Eduardo Roberto Caballero Lugo

Sinodal

Subespecialista Cirugía pediátrica

Dr. Alfonso Guerrero Rodriguez

Sinodal suplente

Febrero 2025

Comparar la precisión diagnóstica de las diferentes pruebas para detectar sífilis congénita en hijos de madres con sospecha o diagnóstico de sífilis, revisión sistemática de la literatura. © 2025 Por Yesenia Itzel Barrón Aguirre. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



RESUMEN

Introducción: La sífilis congénita sigue siendo un problema de salud pública mundial, con un aumento alarmante en su incidencia en los últimos años. Su diagnóstico oportuno es fundamental para prevenir complicaciones graves en neonatos. Sin embargo, los métodos diagnósticos actuales presentan limitaciones en términos de sensibilidad, especificidad y disponibilidad.

Objetivo: Evaluar y comparar la precisión diagnóstica de los distintos métodos utilizados para la detección de sífilis congénita, incluyendo pruebas serológicas, moleculares e histopatológicas.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en bases de datos como PubMed, Tripdatabase y BVS. Se incluyeron estudios observacionales, experimentales y cohortes que compararon diferentes métodos diagnósticos y reportaron sensibilidad, especificidad y otros indicadores de desempeño. La calidad metodológica de los estudios fue evaluada con la herramienta OPMER.

Resultados: Se encontraron un total de 936 estudios, de los cuales se obtuvieron 26 artículos para la revisión. En total, se reportaron 20 métodos diagnósticos diferentes a lo largo de los 26 estudios, siendo los métodos serológicos de detección de anticuerpos la mayor parte de ellos.

Discusión: Los métodos diagnósticos tradicionales como el VDRL y el RPR presentan limitaciones significativas en la detección temprana de sífilis congénita, particularmente en neonatos asintomáticos. Aunque las pruebas treponémicas como el Western Blot IgM y el ELISA ofrecen mayor sensibilidad y especificidad, su alto costo y disponibilidad restringida limitan su aplicación en entornos con escasos recursos.

Conclusiones: La sífilis congénita sigue representando un desafío en el ámbito de la salud debido a la falta de métodos diagnósticos altamente precisos y accesibles. Los resultados de esta revisión sugieren la necesidad de actualizar las guías nacionales e internacionales para integrar pruebas con mayor sensibilidad y especificidad.

Palabras clave: Sífilis congénita, diagnóstico, pruebas serológicas, Western Blot, PCR, histopatología.

ÍNDICE

Página

RESUMEN	4
ÍNDICE	5
LISTA DE TABLAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	8
LISTA DE DEFINICIONES	9
RECONOCIMIENTO Y DEDICATORIAS	10
ANTECEDENTES	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	21
METODOLOGÍA	22
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	24
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	48
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	53
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	59

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Descriptores.....	24
Tabla 2 Estrategia de búsqueda de artículos.....	27
Tabla 3 Estudios sobre diagnostico de sífilis congénita y sus características principales	32
Tabla 4 Métodos diagnósticos para sifilis congénita	47

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Flujograma de artículos.....	31
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de sífilis congénita	51

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

1. **OMS** - Organización Mundial de la Salud
2. **AVAD** - Años de vida ajustados por discapacidad
3. **ITS** - Infecciones de transmisión sexual
4. **CDC** - Centers for Disease Control and Prevention
5. **LCR** - Líquido cefalorraquídeo
6. **DFA-TP** - Direct Fluorescent Antibody Test for *Treponema pallidum*
7. **PCR** - Reacción en cadena de la polimerasa
8. **FTA-ABS** - Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption
9. **TTPHA** - *Treponema pallidum* Particle Hemagglutination Assay
10. **TPPA** - *Treponema pallidum* Passive Particle Agglutination
11. **RPR** - Rapid Plasma Reagin
12. **VDRL** - Venereal Disease Research Laboratory
13. **MHPA-TP**: Microhemaglutinación para *Treponema pallidum*
14. **ELISA** - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
15. **WB** - Western Blot
16. **IgM** - Inmunoglobulina M
17. **IgG** - Inmunoglobulina G
18. **OPS** - Organización Panamericana de la Salud
19. **SC** - Sífilis congénita
20. **IB** – Inmunoblot
21. **TP** - *Treponema pallidum*
22. **T. pallidum** - *Treponema pallidum*
23. **FR** - Factor reumatoide
24. **AUC** - Área bajo la curva
25. **VPP** - Valor predictivo positivo
26. **VPN** - Valor predictivo negativo
27. **RIT** - Rabbit Infectivity Test (Prueba de infectividad en conejos)
28. **IC95%** - Intervalo de confianza al 95%
29. **BVS**: Biblioteca Virtual en Salud
30. **OPMER**: Objetivos, Población, Metodología, Estadística y Resultados
31. **S**: Sensibilidad
32. **E**: Especificidad
33. **Ac**: Anticuerpos

LISTA DE DEFINICIONES

Sífilis congénita: Infección transmitida de madre a hijo durante el embarazo a través de la placenta o durante el parto, causada por *Treponema pallidum*.

Treponema pallidum: Bacteria espiroqueta causante de la sífilis, incluyendo la sífilis congénita cuando se transmite verticalmente.

Métodos diagnósticos para sífilis congénita: Pruebas utilizadas para detectar la infección por *T. pallidum* en neonatos. Se dividen en métodos serológicos, moleculares y clínicos.

Pruebas no treponémicas: Detectan anticuerpos IgM e IgG dirigidos contra lípidos liberados por células dañadas y la bacteria. Se utilizan para tamizaje y seguimiento de tratamiento.

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory): Prueba serológica no treponémica utilizada para la detección de sífilis. Detecta anticuerpos contra lípidos liberados por *Treponema pallidum* y células dañadas por la infección. Se usa comúnmente para tamizaje y seguimiento del tratamiento, ya que los títulos disminuyen con la terapia exitosa.

Pruebas treponémicas: Detectan anticuerpos específicos contra *T. pallidum*. Son más

FTA-ABS: Prueba serológica treponémica que detecta anticuerpos específicos contra *Treponema pallidum* mediante inmunofluorescencia indirecta. Se considera altamente sensible y específica para confirmar la infección.⁶ PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa)

PCR anidada: es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) diseñada para mejorar la sensibilidad y especificidad de la detección de ADN. Consiste en dos rondas consecutivas de amplificación utilizando dos pares de cebadores (primers) distintos

ELISA: Ensayo inmunoenzimático que detecta anticuerpos IgM e IgG contra *Treponema pallidum*. Puede ser treponémico o no treponémico, dependiendo del tipo de antígeno utilizado.

RECONOCIMIENTO Y DEDICATORIAS

A mis padres, por su amor incondicional, su constante apoyo y por enseñarme que con esfuerzo y dedicación los sueños se hacen realidad. Sin ustedes, este logro no sería posible. A mis maestros y mentores, por compartir su conocimiento, su tiempo y su vocación. A mis pacientes, pequeños maestros que con su inocencia y valentía me recuerdan el verdadero propósito de esta profesión. A mis amigos y compañeros de camino, por ser mi red de apoyo en esta travesía. Este logro es el reflejo de cada persona que ha dejado huella en mi formación. Con gratitud y humildad, lo dedico a ustedes.

ANTECEDENTES.

La sífilis es una infección de transmisión sexual causada por la bacteria *Treponema pallidum*. La sífilis congénita es una infección que se transmite de madre a hijo durante el embarazo a través de la placenta o al tener contacto con una lesión infectada durante el parto. Esta enfermedad se conoce desde hace más de 500 años, y fue Schaudinn y Hoffmann en el año 1905 quienes identificaron el organismo.

La sífilis congénita puede provocar aborto tardío espontáneo, muerte perinatal, parto pretérmino, e infección congénita la cual puede manifestarse con muerte neonatal, enfermedad neonatal o infección latente, lo que puede desarrollar secuelas tardías. Esta enfermedad ha resurgido como un problema de salud pública en varias partes del mundo.

El aumento en los casos de sífilis congénita suele estar relacionado con estrategias ineficaces de detección y tratamiento prenatal, falta de acceso a servicios de salud adecuados o problemas sociales y económicos que afectan la salud materna e infantil. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que hay más de 7 millones de nuevos casos de sífilis anualmente entre personas de 15-49 años, con una prevalencia de 49.71 millones en el 2019, lo que representa un aumento del 60% de casos en los últimos 20 años, esto representa una carga significativa para los sistemas de salud, la incidencia de sífilis tiende a ser mayor en ciertos grupos de edad, especialmente entre los jóvenes adultos de 15 a 24 años (1).

Durante el período 2020 y 2021, hubo un aumento considerable del 52,3% en la tasa de sífilis primaria y secundaria entre mujeres de 15 a 44 años (2). A nivel mundial, en 2020 se detectaron 425 casos de sífilis congénita por cada 100 000 personas; Se estima que la sífilis no tratada en mujeres embarazadas puede llegar a afectar hasta el 50% de los recién nacidos (2). Casi 300.000 muertes fetales y neonatales son atribuibles a la sífilis, y 215.000 niños corren el riesgo de morir prematuramente cada año debido a la sífilis congénita (3). También se demostró que la carga mundial de sífilis en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en el estudio GBD 2019, (definido como la suma de años de vida perdidos y años vividos con una

discapacidad) fue mayor en los menores de 14 años (1). En muchas naciones en desarrollo, las tasas son más altas, en gran parte debido a la falta de acceso a servicios de salud adecuados y a la educación sobre salud sexual.

Entre los factores de riesgo mas frecuentemente asociados a la presencia de sífilis materna se encuentran

- Vivir en una comunidad con prevalencia alta
- Tener una infección de transmisión sexual durante embarazo
- Prácticas sexuales de alto riesgo, como relaciones sexuales desprotegidas, múltiples parejas sexuales,
- Tener una pareja con alguna ITS
- Iniciar control prenatal después del 2do trimestre
- Situaciones de vulnerabilidad social, como la falta de vivienda estable o la privación de libertad.
- Falta de prueba de sífilis en el embarazo
- Ser usuaria de drogas intravenosas o tener relaciones sexuales con usuario de drogas intravenosas
- Ser trabajadora sexual, (4-6).

Algunos factores que aumentan la transmisión vertical son:

- Estadio temprano de la enfermedad materna
- Adquisición de la infección en etapas avanzadas del embarazo
- Tratamiento materno inadecuado o inexistente
- Falta de acceso a atención prenatal
- Bajo nivel socioeconómico
- Coinfección con otras infecciones de transmisión sexual (7).

La Sífilis es una enfermedad que cursa con 4 estadios: primaria, secundaria, latente y terciaria. La sífilis congénita ocurre cuando la sífilis materna no es tratada o tratada de forma inadecuada y frecuentemente es asintomática (2).

Las manifestaciones clínicas pueden ser tempranas como hidrops fetal, fallo en el desarrollo, fallo renal, hipotiroidismo, rinitis o neumonía, lesiones cutáneas maculopapulosas o rash vesiculoampoloso en palmas y plantas, meningitis, hidrocefalia, alteraciones radiográficas con osteocondritis o pericondritis, pseudoparálisis de parrot; o tardías con abultamiento del frontal, nariz en silla de montar, tibia en sable, dientes de Hutchinson, queratitis intersticial, sordera, articulaciones de clutton, gomas de paladar blando. Puede afectar cualquier órgano, principalmente hígado, riñones, medula, páncreas, bazo, pulmones, cerebro y corazón. En la placenta habrá proliferación focal de vellosidades e infiltración focal de linfocitos maternos y células plasmáticas, que son inmaduras y aumentadas de tamaño. El cordón umbilical también puede presentar cambios inflamatorios y necróticos (1,8).

La CDC define a la sífilis congénita como probable a un recién nacido cuya madre tuvo sífilis no tratada o tratada de manera inadecuada al momento del parto, independientemente de los signos en el bebé o un recién nacido que tiene una prueba no treponémica reactiva para sífilis y evidencia de sífilis congénita en el examen físico, la radiografía de huesos largos o el líquido cefalorraquídeo. Los casos se consideran confirmados cuando hay una prueba diagnóstica de laboratorio confirmatoria positiva que incluye: Demostración de *T. Pallidum* mediante microscopía de campo oscuro de lesiones, secreción nasal o fluidos corporales o una prueba molecular positiva en tejido del neonato o cordón umbilical o Identificación histoquímica o inmunohistoquímica positiva de *T. pallidum* en tejido fetal o neonatal (lesional), placenta o cordón umbilical (2).

Métodos diagnósticos para sífilis congénita.

1. Identificación directa de *Treponema pallidum*: Estas permiten la visualización directa del *T. pallidum* en muestras de fluidos corporales, aunque su uso es poco común debido a la dificultad técnica y la necesidad de muestras viables. La inmunohistoquímica y la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) han sido propuestas como herramientas complementarias, aunque su

implementación en la práctica clínica aún no está completamente estandarizada.

- Microscopía de campo oscuro en lesiones, úlceras, secreciones nasofaríngeas, LCR, sangre del cordón umbilical, placenta. Se puede realizar mediante técnica de microscopia de campo oscuro, detección DFA-TP mediante anticuerpos fluorescentes.

- Detección por pruebas moleculares como PCR.

- Inmunohistoquímica y tinciones especiales como la plata de Warthin-Starry.

2. Estudios serológicos.

- Pruebas treponémicas: Incluyen la prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes treponémicas (FTA-ABS), el ensayo de hemaglutinación de *T. pallidum* (TTPHA) y la prueba de aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TPPA).

- Pruebas no treponémicas: Se incluyen la prueba de rapid plasma reagin (RPR) test y the Venereal Diseases Research laboratory (VDRL)

- Análisis comparativo de anticuerpos maternos y neonatales.

3. Nuevas herramientas.

- Inmunoensayo de antígenos treponémicos recombinantes para detectar anticuerpos IgM e IgG (7)

- ELISA y westernblot de proteínas recombinantes (9)

4. Diagnostico histopatológico.

-Cambios macroscópicos principales se encuentra el aumento de tamaño, siendo mas alargada y delgada con coloración mas pálida.

-Cambios microscópicos demuestran vellosidades alargadas con hiper celularidad con aparente inmadurez para edad gestacional, con numerosas células de Hofbauer y estromales. Capilares, arterias y venas fetales engrosados con tejido conectivo endovascular y perivascular prominente; villitis o perivillitis aguda o crónica; la villitis crónica linfocítica es común en recién nacidos a término. En algunos casos puede observarse un componente neutrofílico. Otros cambios incluyen funisitis necrotizante, corioamnionitis aguda y deciduitis, los cuales sugieren infección en el líquido amniótico. Las espiroquetas solo pueden detectarse por tinciones argentícas en la mitad de los casos que cuentan con la triada clásica. Cuando lo están, suele encontrarse en el estroma fibrótico de las vellosidades afectadas con villitis/perivillitis aguda (8,10,11).

La interpretación de las pruebas serológicas en neonatos puede ser compleja debido a la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos, lo que dificulta distinguir entre una infección congénita real y una simple exposición pasiva a los anticuerpos de la madre. Esto ha llevado a la búsqueda de métodos diagnósticos más específicos que permitan una identificación precisa y oportuna de la enfermedad. Entre estos métodos, se han desarrollado técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite la detección del ADN de *T. pallidum* en muestras biológicas como sangre del cordón umbilical, líquido cefalorraquídeo o lesiones cutáneas. Aunque estas pruebas presentan una mayor especificidad y sensibilidad, su uso sigue siendo limitado en muchos entornos debido a su alto costo y la necesidad de infraestructura especializada para su aplicación.

El cribado de sífilis en mujeres embarazadas es clave para prevenir la sífilis congénita. La CDC recomienda realizar pruebas en la primera consulta prenatal, a las 28 semanas

y en el momento del parto para aquellos que se encuentran en una región con altas tasas de sífilis o si el paciente tiene un alto riesgo de contraer sífilis durante el embarazo (12), y recomienda un algoritmo diagnóstico de 2 pasos, mediante una prueba no treponémica como VDRL o RPR, si esta es positiva, se debe confirmar con una prueba treponémica (12).

El diagnóstico temprano de la sífilis es fundamental para evitar complicaciones graves en la salud. La identificación temprana de la infección permite el inicio de tratamientos adecuados y atenúa la transmisión. Las razones de su relevancia incluyen prevenir la progresión a etapas más avanzadas de la enfermedad, disminuir el riesgo de transmisión a parejas sexuales, salvaguardar la salud materno-infantil, evitar la sífilis congénita, mejorar los resultados en la atención médica y asegurar el bienestar del paciente. La enfermedad no solo afecta la salud física de los recién nacidos, sino que también tiene repercusiones sociales y económicas, lo que la convierte en un reto multifacético para la sociedad.

Si la sífilis es confirmada, la paciente debe de tratarse con 1 o 2 dosis de 2.4 millones de unidades de penicilina benzatínica intramuscular. El tratamiento es más exitoso en aquellas mujeres que completan la terapia al menos 30 días antes del parto. Se debe de realizar seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento con una prueba no treponémica, se considera con respuesta adecuada cuando hay un descenso de al menos 4 diluciones en el título de anticuerpos.

El momento de la prueba de seguimiento depende del momento del tratamiento. Si la embarazada recibe tratamiento con penicilina antes de las 24 semanas de gestación, se puede realizar una nueva prueba 8 semanas después. Todas las pacientes (es decir, aquellas con y sin resultados de pruebas repetidas) también deben realizarse una prueba de seguimiento no treponémica en el momento del parto y en cualquier momento si existe la preocupación de una reinfección o de un fracaso de la prueba(12)

A pesar de la disponibilidad de métodos de diagnóstico, los obstáculos persisten debido a la diversidad clínica de la enfermedad y la variedad de pruebas disponibles,

por lo tanto es importante investigar nuevas alternativas de métodos diagnósticos que sean efectivos en las diferentes etapas de la enfermedad. Uno de los principales desafíos en el diagnóstico de la sífilis es la falta de síntomas claros en sus etapas iniciales, lo que puede llevar a diagnósticos tardíos. Además, la co-infección con otras enfermedades de transmisión sexual puede interferir en la interpretación de los resultados. La alta tasa de falsos positivos y negativos en algunas pruebas serológicas también complica el diagnóstico y manejo adecuado de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la precisión diagnóstica de las diferentes pruebas para detectar sífilis congénita en hijos de madres con sospecha o diagnóstico de sífilis?

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), México presenta una de las tasas mas altas de sífilis en América latina y el Caribe, con una prevalencia reportada de 10.4 casos por cada 100,000 habitantes y un aumento en los casos de sífilis gestacional en casi 30% del 2020 al 2022 según la OPS, lo cual se traduce en un aumento de casos de sífilis congénita, estimándose en 4.98 casos por cada 1000 nacidos vivos en el año 2022 (2,13).

El diagnostico de sífilis gestacional y sífilis congénita representa un reto actualmente debido a múltiples factores como la ausencia de control prenatal adecuado, acceso limitado a servicios de salud, escasez de pruebas de tamizaje, interpretación inadecuada de resultados, pruebas diagnosticas con baja sensibilidad y especificidad y tasas altas de resultados falsos positivos o falsos negativos.

Los estudios serológicos son herramientas esenciales para el diagnóstico de la sífilis, permanecen como el estudio de elección para el diagnostico, sin embargo estas cuentan con múltiples limitaciones, en las mujeres embarazadas, hasta un 28% de los resultados positivos de la prueba RPR pueden ser falsos positivos debido a la reactividad cruzada con otras infecciones o condiciones auto inmunitarias y puede haber reacción cruzada con otras infecciones treponémicas. También pueden suceder falsos negativos cuando el numero de anticuerpos sea muy alto, resultando en lo que se conoce como Fenómeno prozone. Además se han hecho estudios en los recién nacidos que revelan que menos del 30% de los bebés presentan títulos más elevados que los de sus madres, por lo cual no se puede descartar la sífilis congénita en aquellos bebés que no muestran un aumento de cuatro veces o más en su título. Además, la ventana serológica en la que los anticuerpos son detectables puede dificultar el diagnóstico precoz, especialmente en etapas primarias de la infección. Por otro lado, la variabilidad en la presentación clínica de la sífilis complica aún más el diagnóstico, lo que hace necesarias pruebas más precisas y confiables (12).

La presencia de sífilis congénita es un indicador de deficiencias en la atención sanitaria materna, ya que a menudo se correlaciona con una atención prenatal inadecuada y

una sífilis materna no tratada o mal diagnosticada. Esto subraya la importancia de métodos diagnósticos eficientes para una detección oportuna, prevenir la transmisión y las complicaciones asociadas.

OBJETIVOS

General

Evaluar y comparar los distintos métodos diagnósticos para sífilis congénita, con el fin de determinar su precisión, sensibilidad, especificidad, accesibilidad, costo-efectividad, y aplicabilidad en distintos entornos clínicos.

Específicos

- Establecer un nuevo algoritmo diagnóstico que pueda adaptarse a los diferentes escenarios posibles.
- Analizar los factores que afectan la precisión de los métodos diagnósticos en diversas poblaciones y contextos clínicos.
- Evaluar la rentabilidad de los métodos diagnósticos disponibles para la sífilis congénita.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática sobre el diagnóstico de sífilis congénita, analizando datos de estudios originales primarios y se sintetizaron mediante estrategias que limitan el sesgo y el error aleatorio.

Para la realización de nuestra revisión sistemática se formuló la pregunta de investigación de interés, conformada de los siguientes elementos: Población, Intervención, Comparación y Resultados. Posteriormente se definieron los criterios de selección. En el siguiente paso se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y estratégica en bases de datos como PubMed, Tripdatabase y BVS utilizando operadores booleanos y posteriormente se seleccionaron los estudios que cumplen los criterios predefinidos. Una vez seleccionados los estudios se evaluó la calidad metodológica mediante herramientas como OPMER y se extrajeron los datos relevantes.

Por último se realizó un análisis de datos explicando por medio de un flujograma el proceso de selección de estudios, elaborando un cuadro de resultados con las características de los estudios. Además se realizó un resumen de las evaluaciones en forma general e individual para realizar una síntesis cualitativa.

- Recursos bibliográficos: CREATIVA Metabuscadores de acceso libre

PubMed es una base de datos gratuita de referencias y resúmenes de literatura biomédica y de ciencias de la vida. Es mantenida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. (NLM) y el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI).

La Biblioteca Virtual en Salud (BVS) es una plataforma de información en salud desarrollada y mantenida por BIREME/OPS/OMS (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, dependiente de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la

Salud).

- Bases de datos bibliográficas

Ovid database: esta herramienta proporciona acceso a miles de artículos de revistas completos, libros electrónicos, recursos de bases de datos y herramientas de trabajo. También ofrece contenido personalizado de alta calidad, completamente integrado con las mejores tecnologías, para mejorar la precisión de las búsquedas y agilizar los procesos, optimizando la productividad en la investigación.

Trip medical database: es un motor de búsqueda clínica diseñado para que los usuarios encuentren y utilicen de manera rápida y sencilla evidencia de investigación de alta calidad que respalde nuestra práctica y atención. Esta fue creada para ayudar a responder de forma ágil a preguntas clínicas, con centralización de todo el contenido “basado en evidencia” en un solo lugar.

- Criterios de selección:

- Inclusión:

- Estudios observacionales, experimentales, que incluyan la comparación de los distintos métodos diagnósticos de sífilis congénita.

- Estudios que reporten sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y que informen sobre el tiempo de diagnóstico, precisión de los métodos, o la correlación con los resultados clínicos..

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Tabla 1: Descriptores

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
1.-Syphilis congenital	Sífilis congénita	Dientes de Hutchinson	Syphilis, congenital	Congenital Syphilis Hutchinson's Teeth Hutchinsons Teeth Hutchinson Teeth Teeth, Hutchinson's	Syphilis acquired in utero and manifested by any of several characteristic tooth (Hutchinson's teeth) or bone malformations and by active mucocutaneous syphilis at birth or shortly thereafter. Ocular and neurologic changes may also occur.
2.-Syphilis serodiagnosis	Serodiagnóstico de la sífilis	Diagnóstico Serológico de la Sífilis Reacción de Wassermann Test de Kahn	Syphilis serodiagnosis	<ul style="list-style-type: none"> • Serodiagnosis, Syphilis • Serodiagnoses, Syphilis • Syphilis Serodiagnoses • Kahn Test • Test, Kahn • Wassermann Reaction • Reaction, Wassermann 	Serologic tests for syphilis

4.- Diagnosis			Diagnosis	Diagnoses Diagnose Diagnoses and Examinations Diagnoses and Examination Examination and Diagnoses Examinations and Diagnoses Antemortem Diagnosis Antemortem Diagnoses Diagnoses, Antemortem Diagnosis, Antemortem Postmortem Diagnosis Diagnoses, Postmortem Diagnosis, Postmortem Diagnoses	The determination of the nature of a disease or condition, or the distinguishing of one disease or condition from another. Assessment may be made through physical examination, laboratory tests, or the likes. Computerized programs may be used to enhance the decision- making process.
5.- Diagnostic techniques	Técnica s y Procedi mientos Diagnóst icos	Procedimi ento Diagnóstic o Procedimi entos Diagnóstic os Pruebas de Diagnóstic o	Diagnostic Techniques and Procedures	Diagnostic Testing Testing, Diagnostic Diagnostic Technics and Procedures Technics and Procedures, Diagnostic Techniques and Procedures, Diagnostic	Methods, procedures, and tests performed to diagnose disease, disordered function, or disability. Year introduced: 1998
6.- Inmunologi c tests	Pruebas Inmunol ógicas	Diagnóstic o Inmunológi co Inmunodia gnóstico	Immunologi c Tests	Test, Immunologic Tests, Immunologic Immunologic Test Immunological Tests	Immunologic techniques involved in diagnosis

		Tests Inmunológicos		Immunological Test Test, Immunological Tests, Immunological Immunodiagnoses Immunodiagnoses Immunologic Diagnosis Diagnosis, Immunologic Diagnoses, Immunologic Immunologic Diagnoses Diagnosis, Immunological Diagnoses, Immunological Immunological Diagnoses Immunological Diagnosis	
bVDRL	VDRL	NE	VDRL antigen	NE	used in test for venereal diseases
7. TA-ABS	Prueba de Absorción de Anticuerpos Fluorescentes de Treponema	Test FTA-ABS Test de Absorción del Anticuerpo Fluorescente de Treponema	Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test FTA-ABS Test FTA-ABS Tests Test, FTA-ABS Tests, FTA-ABS	Serologic assay that detects antibodies to Treponema pallidum, the etiologic agent of syphilis. After diluting the patient's serum to remove non-specific antibodies, the serum is mixed on a glass slide with Nichol's strain of Treponema pallidum. An

					antigen-antibody reaction occurs if the test is positive and the bound antibodies are detected with fluoresceinated antihuman gamma-globulin antibody.
New born	Recién nacido	Lactante Recién Nacido Lactantes Recién Nacidos Neonato Neonatos Niño Recién Nacido Niños Recién Nacidos Recién Nacidos	Infant, Newborn	Infants, Newborn Newborn Infant Newborn Infants Neonate Neonates Newborns Newborn	An infant during the first 28 days after birth.

RESULTADOS

La búsqueda de la literatura identificó un total de 936 estudios, de los cuales fueron excluidos 907 basándose en el título y el resumen por no cumplir los criterios de inclusión, quedando 35 estudios. De estos se eliminaron 11 al ser evaluados por texto completo y por revisión de calidad metodológica por OPMER (Anexo 1), excluyendo aquellos que no cumplían el mínimo de 15 puntos, restando 24 artículos los cuales se incluyeron en la revisión sistemática. [Figura 1, Tabla 2].

Flujograma

Tabla 2 Estrategia de búsqueda de artículos.

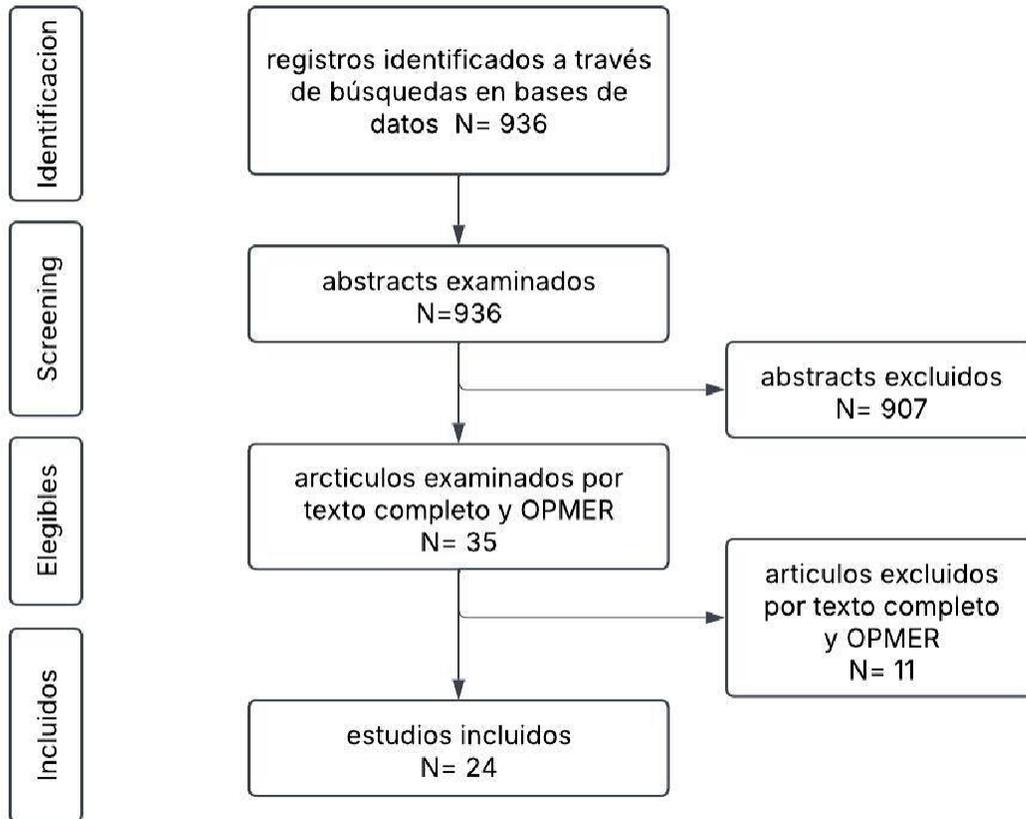
Fuente de	Estrategia de búsqueda	Resultados	limites	Titulo y	Evalua ción	Tot al
-----------	------------------------	------------	---------	----------	-------------	--------

información				resumen	OPMER	
Pubmed	Syphilis congenital OR Congenital Syphilis OR Hutchinson's Teeth AND Diagnosis OR Diagnoses OR Diagnose OR Syphilis serodiagnosis AND VDRL	1,208 results	-Birth-1 month -humans (87)	8	4	4
Pubmed Advanced	(((Syphilis congenital[MeSH Terms]) OR (Syphilis congenital[Title/Abstract])) OR (Congenital Syphilis[Title/Abstract] OR Hutchinson's Teeth[Title/Abstract] OR Hutchinsons Teeth[Title/Abstract] OR Teeth, Hutchinson's[Title/Abstract]) AND ((humans[Filter]) AND (newborn[Filter]))) AND (((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnosis[Title/Abstract]) OR (Diagnoses[Title/Abstract] OR Diagnose[Title/Abstract] OR Diagnoses[Title/Abstract] AND Examinations[Title/Abstract] OR Diagnoses[Title/Abstract] AND Examination[Title/Abstract] OR Examination[Title/Abstract] AND Diagnoses[Title/Abstract] OR Examinations[Title/Abstract] AND Diagnoses[Title/Abstract] OR Antemortem Diagnosis[Title/Abstract] OR Antemortem Diagnoses[Title/Abstract] OR Diagnoses, Antemortem[Title/Abstract] OR Diagnosis, Antemortem[Title/Abstract] OR Postmortem Diagnosis[Title/Abstract])) OR (((Immunologic tests[MeSH Terms]) OR (Immunologic tests[Title/Abstract])) OR (test, Immunologic[Title/Abstract] OR Tests, Immunologic[Title/Abstract] OR Immunologic	3441 1	-Birth-1 month -humans -Adaptive Clinical Trial, Case Reports, Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Clinical Trial Protocol, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Editorial, Equivalence Trial, Evaluatio	18	15	15

	Test[Title/Abstract] OR Immunological Tests[Title/Abstract] OR Immunological Test[Title/Abstract] OR Test, Immunological[Title/Abstract] OR Tests, Immunological[Title/Abstract] OR Immunodiagnosis[Title/Abstract] OR Immunodiagnoses[Title/Abstract] OR Immunologic Diagnosis[Title/Abstract] OR Diagnosis, Immunologic[Title/Abstract] OR Diagnoses, Immunologic[Title/Abstract] OR Immunologic Diagnoses[Title/Abstract] OR Diagnosis, Immunological[Title/Abstract] OR Diagnoses, Immunological[Title/Abstract] OR Immunological Diagnoses[Title/Abstract] OR Immunological diagnosis[Title/Abstract]))		n Study, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Newspaper Article, Observational Study, Randomized Controlled Trial (524)			
Bvs advanced	(syphilis congenital) OR (Congenital Syphilis) AND (diagnosis) OR (diagnoses) OR (diagnose) OR (serodiagnosis) AND (newborn)	350	350	4	3	3
Tripdata base	(title:Syphilis title:congenital OR title:Congenital title:Syphilis OR title:Hutchinson's title:Teeth AND title:Diagnosis OR title:Diagnoses OR title:Diagnose OR title:Syphilis title:serodiagnosis AND title:VDRL new born)	305	305	5	2	2

Flujograma

Figura 1. Flujograma de artículos



El 90% de ellos eran estudios observacionales, la mayoría de los documentos trataban el tema de manera retrospectiva o transversal, 5% de los estudios fueron cohortes y 5% ensayos clínicos. El tamaño de la muestra tiene una gran variabilidad, con algunos estudios utilizando poblaciones pequeñas y otros muestras más amplias.

En total, se reportaron 20 métodos diagnósticos diferentes a lo largo de los 26 estudios, siendo los métodos serológicos de detección de anticuerpos la mayor parte del ellos. La categoría más representada entre los estudios fue el Western Blot (WB) IgM específico para *Treponema pallidum* con 6 estudios (14-19), seguido de 6 estudios de FTA-ABS 19S IgM (15,16,20-23), 1 estudio de WB IgG comparativa con la combinación de WB IgG y WB IgM (17). Del grupo de estudios de ELISA, se identificaron 4 estudios: 1 sobre sangre seca, 1 ELISA de IgM, 1 ELISA TmpA, TpN17 y TpN47, y 1 ELISA Tp0608 (9,24-26). En cuanto a pruebas no treponémicas, se registraron 2 estudios sobre RPR y 4 de VDRL, 3 de ellos evaluaron el VDRL en líquido cefalorraquídeo (LCR) (17,23,27,28). Por otro lado, las técnicas de amplificación molecular mediante PCR se reportan 2 de PCR anidadas y 5 de PCR convencionales dirigidas al gen TpN47, sumando un total de 7 pruebas PCR (4,29-32). Por último, se incluyen 1 estudio de inmunofluorescencia (14), 2 de análisis de placenta (11,33), 2 de pruebas de factor reumatoide (21,34), y 1 de WB y ELISA dirigidos a los antígenos Tp0684, Tp0750 y Tp0792 (35).

Tabla 3 Estudios sobre diagnóstico de sífilis congénita y sus características principales

Ilustración 1

Autor(es)	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	OPMER puntos	Intervención	Hallazgos principales
Meyer MP, Eddy T, Baughn RE, 1994	Observacional	-26 infantes SC(14 sintomáticos y 12 asintomáticos) -30 infantes no infectados nacidos de madres seropositivas -10 infantes sanos con serologías negativas	15	Western blot IgM específicos contra antígenos de T. pallidum	S del WB: 92% en bebés con sífilis congénita sintomática, 83% en bebés asintomáticos, 75% en el subgrupo de bebés asintomáticos con radiografías óseas normales. E:90% en bebés no infectados nacidos de madres seropositivas. Falsos positivos en 3 bebés mayores de un mes. Los antígenos 47 y 45 kDa fueron los más relevantes. En algunos casos, la presencia de RF resultó en falsos positivos. La purificación de IgM mejoró la E del Western blot al eliminar la interferencia de IgG.
Roy Stevens, Kenneth Pass, Steven Fuller, Andrew Wiznia, Lawrence Noble, Salvatore Duva, Michael Neal, 1992	Estudio observacional transversal	309 sueros reactivos para sífilis. 599 muestras de sangre seca de recién nacidos en un hospital urbano. 499 muestras de suero de madres en el mismo hospital.	15	ELISA en muestras de sangre seca confirmación: prueba de anticuerpos treponémicos (MHA-TP).	Serum ELISA: S: 97.4% en suero con sífilis no definida; 100% en pacientes con sífilis primaria y secundaria; 95.7% en sífilis latente temprana y tardía. E: 98.9% en suero normal. Prueba en sangre seca E: 94.2% con muestras de donantes de sangre y 94.9% con muestras de recién nacidos. S: 96% en muestras enriquecidas con suero reactivo. Los resultados reactivos del ELISA en sangre seca fueron confirmados con la prueba de MHA-TP con concordancia alta.
Martina Herremans, Daan W. Notermans, 2007	estudio observacional retrospectivo	864 muestras de suero analizadas.	18	Inmunoblot (WB) de IgM para TP Comparación con FTA-ABS	Alta concordancia entre las pruebas (97%). S del IB de IgM 88%,E de 97.2%. Se encontró que la prueba IgM IB podría ser más sensible que el 19S FTA-ABS. Tres proteínas más eficaces: 47 kDa, 17 kDa y 15.5 kDa

Gerard Ozanne, Marie-Alix D'Halewyn, Sandra A. Larsen, 1993	Observacional	164 muestras de suero	17	Comparación: FTA-ABS 19S IgM y FTA-ABS-DS 19S IgM	S: La prueba FTA-ABS-DS 19S IgM mostró una sensibilidad al menos igual o superior a la FTA-ABS 19S IgM. De las muestras no reactivas por FTA-ABS 19S IgM (n = 74), 9 fueron reactivas en la FTA-ABS-DS 19S IgM. Especificidad: Neonatos seronegativos Ninguna muestra de este grupos dio positivo por ninguna de las dos pruebas, lo que sugiere que ambas tienen alta especificidad.
Da-Dong Wu, Fu-Chang Hong, Tie-Jian Feng, Xiao-Li Liu, Li-Jun Lin, Li-Shan Tian, 2010	Observacional	1,010 recién nacidos vivos de mujeres con sífilis activa durante el embarazo.	17	RPR fourfold titres FTA-ABS IgM	19S-IgM-FTA-ABS fue el método más efectivo para detectar sífilis congénita al nacer (S 100%). Comparar los títulos de RPR del recién nacido con los maternos (método del "cuatro veces mayor") tuvo la mayor sensibilidad (100%) después de 19S-IgM-FTA-ABS y puede ser una alternativa donde esta última no esté disponible.
Marangoni A, Foschi C, Capretti MG, Nardini P, Compri M, Corvaglia LT, Faldella G, 2016	Observacional retrospectivo	30 bebés nacidos de madres con tratamiento desconocido o inadecuado para sífilis	18	Comparación WB IgG entre Ac maternos transmitidos y Ac del RN. VDRL, RPR, TPHA, IgM WB	Western blot Comparativo de IgG: S: 90.9% E: 100% VPP: 100% VPP (NPV): 95% La combinación de WB comparativo de IgG y WB de IgM proporciona una S y E del 100%. IgM WB S: 81.8% E 100% RPR titer: S: 91.1%, E 100% VDRL LCR: S 44.4%, E 100%
Gladys Pinilla, Lesly Campos, Andrea Durán, Jeannette Navarrete, Liliana Muñoz, 2018	observacional transversal	23 muestras clínicas (15 de suero, 7 de líquido cefalorraquídeo, 1 de sangre de cordón umbilical).	16	PCR anidada y PCR convencional de: polA, 16S ADNr y Tpn47.	La S de la PCR convencional fue de 52 pg, mientras que la de la PCR anidada fue de 0.52 pg, esto significa que la PCR anidada es 100 veces más sensible que la PCR convencional. La E de los iniciadores <i>Tpn47</i> y <i>polA</i> fue del 100 % La concordancia entre las pruebas serológicas y la PCR anidada fue del 70 %. El gen <i>Tpn47</i> fue el mejor blanco molecular para la identificación de <i>T. pallidum</i> . La PCR

					anidada tuvo mayor sensibilidad que la PCR convencional.
Kenneth Bromberg, Sarah Rawstron, Gaylene Tannis, 1993	observacional	108 infantes en total 101 recién nacidos con riesgo de sífilis congénita 7 infantes con sífilis congénita de aparición tardía	17	combinación de Western blot para IgM específica y detección de T. pallidum por inmunofluorescencia	El diagnóstico de SC basado solo en IgM específica es insuficiente. En aproximadamente 25% de los casos con SC, la IgM específica no fue detectada. La S del WB de IgM específica de TP para lactantes sin hallazgos clínicos fue del 14 % Al combinar el WB de IgM específica de TP y la IFA para la detección de TP en lactantes en riesgo, se realizó un diagnóstico de sífilis congénita en 24/101 lactantes. La combinación fue necesaria para detectar a los 6 lactantes que no tenían una respuesta de IgM específica en Western blot.
Nils Strandberg Pedersen, Jeanet Pedersen Sheller, Attili V. Ratnam, Subhash K. Hira, 1989	observacional	109 madres y sus recién nacidos, distribuidos en tres grupos Grupo 1: 84 madres y sus recién nacidos Grupo 2: 10 madres y sus recién nacidos con sífilis congénita confirmada Grupo 3: 15 madres y sus recién nacidos tratados para sífilis durante el embarazo	16	IgM mediante dos ELISAs (VDRL ELISA y Flagellum ELISA)	Los dos ELISAs (VDRL y Flagellum) detectaron IgM con alta E y S en comparación con el FTA-AB (S 90%), E alta sin falsos positivos. El FTA-ABS IgM mostró menor confiabilidad debido a interacciones con el FR y competencia IgG-IgM, lo que podría llevar a falsos negativos. VDRL ELISA IgM en bebés con sífilis congénita: 56%-títulos más altos que sus madres → de producción fetal de IgM. 44% títulos similares a sus madres → posible interferencia de IgG materna. Flagellum ELISA IgM en bebés con sífilis congénita 67% tuvieron títulos más bajos que sus madres. Esto indica que el sistema inmune neonatal responde de manera diferente a antígenos proteicos en comparación con antígenos lipídicos (como el VDRL)

Linda L. Lewis, Larry H. Taber, Robert E. Baughn, 1990	observacional	125 muestras de suero y 41 de líquido cefalorraquídeo (LCR) de neonatos.	15	WB en suero y LCR para detectar Ac IgM contra TP Comparación con FTA-ABS IgM	<p>El WB IgM es más S y E que el FTA-ABS (IgM) en sífilis congénita. WB IgM en suero S: 92%, E 100%, VPP 95.3. WB IgM en LCR: S 83.3%, E 82.7% FTA-ABS IgM S 76.2%, E 66.7%, VPP 72.7%</p> <p>Puede detectar infección en neonatos asintomáticos antes de que otras pruebas sean concluyentes. Puede ser más útil que el VDRL en LCR</p>
M. P. Meyer, D. Roditi, S. Louw, 1992	observacional analítico	115 infantes divididos en 4 grupos	17	Se realizó la prueba FTA-ABS (IgM) antes y después de la eliminación del factor reumatoide IgM mediante inmunoprecipitación de IgG.	<p>La eliminación del FR mejoró la E de FTA-ABS (IgM) en controles, pero redujo la S en infantes asintomáticos con sífilis congénita. En infantes sintomáticos, la reducción de S no fue estadísticamente significativa. La menor S de FTA-ABS (IgM), después de eliminar el FR, no fue estadísticamente significativa ($p = 0,19$). El peor desempeño de la prueba fluorescente después de la eliminación de FR fue significativo ($p = 0,006$ utilizando la prueba exacta de Fisher). La S FTA-ABS (IgM) en pacientes sintomáticos (Grupo 1) no se redujo significativamente con la eliminación de FR. La S de la prueba después de la eliminación de FR en sintomáticos fue del 78%. En los bebés con sífilis congénita que no tenían signos clínicos al nacer (Grupo 2), la S de la prueba FTA-ABS (IgM) se redujo significativamente con la extracción de RF.</p>

<p>John L. Schmitz, Karla S. Gertis, Charles Mauney, Lola V. Stamm, James D. Folds, 1994</p>	<p>observacional</p>	<p>101 recién nacidos en riesgo de sífilis congénita y sus madres</p>	<p>17</p>	<p>Western blot (WB) para detectar IgM e IgA contra Treponema pallidum</p>	<p>5/6 neonatos sintomáticos tuvieron IgM reactivo (S del 83%). 3 neonatos asintomáticos también fueron positivos para IgM (uno perdió la reactividad tras la eliminación de IgG con proteína G, lo que sugiere interferencia serológica). La reactividad más efectiva fue prot 47 kDa TP. IgA WB: 4 de 6 neonatos sintomáticos fueron positivos para IgA (S del 67%). IgM ELISA: 8 muestras con clínica y/o serología + fueron analizadas por ELISA IgM 75% fueron positivas. Uno con WB negativo para IgM fue (+) por ELISA. El WB y el ELISA tuvieron alta concordancia, aunque el ELISA podría ser más sensible. En un neonato, la reactividad de IgM desapareció tras la eliminación de IgG, lo que indica una posible interferencia de la inmunoglobulina materna.</p>
<p>Madhava R. Beeram, Nitin Chopde, Yousuf Dawood, Stella Siriboe, Mehnur Abedin, 1996</p>	<p>observacional</p>	<p>329 neonatos en el grupo de sífilis y 84 neonatos en el grupo de control.</p>	<p>18</p>	<p>Se realizó punción lumbar para analizar el VDRL en líquido cefalorraquídeo (LCR), leucocitos y proteínas.</p>	<p>La reactividad del VDRL en LCR fue extremadamente baja (0.6%). Solo 2 de 329 neonatos en el grupo con posible sífilis congénita tuvieron un VDRL reactivo en LCR (0.6%). En el subgrupo de 182 neonatos nacidos de madres sin tratamiento, la reactividad del VDRL en LCR fue 1.1%. Intervalo de confianza del 95% para la prevalencia de VDRL reactivo: 0.07% - 2.2%. Esto sugiere una baja incidencia de neurosífilis en neonatos asintomáticos. El 4% de los neonatos tuvo un título de RPR cuatro veces mayor que el materno, lo que podría indicar infección activa. Sin embargo, ninguno de estos neonatos tuvo un VDRL reactivo en LCR. Sensibilidad del VDRL en LCR extremadamente baja. Estudios previos han demostrado que incluso en neonatos con sífilis</p>

					confirmada, el VDRL en LCR es frecuentemente negativo. Según los criterios actuales de la CDC, casi todos los neonatos calificarían como posibles casos de neurosífilis.
Jeanne S. Sheffield, Pablo J. Sánchez, George D. Wendel Jr, David W. I. Fong, Linda R. Margraf, Fiker Zeray, Donald D. McIntire, Beverly Barton Rogers, 2002	cohorte retrospectivo	67 mujeres con sífilis no tratada y sus neonatos (incluyendo mortinatos).	18	Histología de Placenta.	<p>RN con diagnóstico de sífilis sin histología se hizo en un 67% a comparación con histología que fue un 89%. Y en mortinatos fue de 91% sin histología, y 97% con histología. La histopatología placentaria mejoró la tasa de detección de sífilis congénita en un 22% para neonatos vivos</p> <p>Hallazgos histopatológicos:</p> <p>Necrotizing Funisitis (p = 0.05)</p> <p>Villous Enlargement (agrandamiento veloso placentario) (p < 0.002)</p> <p>Acute Villitis (inflamación aguda de las vellosidades placentarias) (p = 0.02)</p> <p>Erythroblastosis (aumento de eritroblastos nucleados en la placenta) (p < 0.001)</p> <p>Fetal Vasculopathy (Avascular Villi)(p = 0.008)</p> <p>Chronic Villitis (inflamación crónica en la placenta) (p = 0.16).</p> <p>Neonatos vivos con sífilis congénita tienen más necrosis del cordón y villitis aguda, lo que sugiere inflamación activa sin daño fetal grave.</p> <p>Mortinatos tienen más eritroblastosis y vasculopatía fetal, lo que indica hipoxia</p>

					y anemia fetal severa como posibles causas de muerte.
Michael P. Meyer y Atties F. Malan, 1989	observacional	Grupo 1 (Riesgo de sífilis congénita): 69 recién nacidos Grupo 2 (Controles sanos): 84 recién nacidos	18	Test de látex para factor reumatoide (RF). Comparado con FTA-ABS IgM	El test de FR tuvo una E del 100%, lo que significa que no hubo falsos positivos. La S del test de RF fue baja (46.7%) La S de FTA-Abs IgM en asintomáticos fue de 26.2%. La eliminación del FR puede haber reducido la S de la prueba. El test de FR fue más barato y rápido que otras pruebas, pero no puede usarse como único criterio diagnóstico.
Guan Yafei, Ding Rong, Ye qun Zhou, Chen Xiaoqin, Miao Xiaolin, Zhang Ye, Luo Dan, 2019	observacional	30 neonatos	16	PCR anidada de ADN de T. pallidum de Tpp15, Tpp45, Tpp17, Tpp47a y Tpp47b	La S global de la nPCR fue baja, pero Tpp47 mostró la mayor S (66.7%) al combinar los resultados de ambos pares de cebadores. Los genes Tpp15, Tpp45 y Tpp17 presentaron S muy bajas. Dos casos de Tpp17 resultaron en falsos positivos, lo que sugiere que este gen podría tener menor E o ser más propenso a contaminación cruzada. S Tpp15 20%, Tpp45 3.33%, Tpp17 10%, Tpp47a 36.7%, Tpp47b 43.3%, combinado de Tpp47a y Tpp47b 66.7%
Júlio Henrique Ferreira de Sá Queiroz, et al. 2022	estudio experimental	162 muestras séricas (120 de pacientes con sífilis y 42 controles).	18	Western blot y ELISA de Tp0684, Tp0750 y Tp0792.	No hubo reactividad en los controles negativos = alta E. rTp0684 mostró una fuerte reacción antigénica, sugiriendo un alto potencial como biomarcador para sífilis. rTp0684 S 95%, E 97.63, IC95%, rTp0750 S 81.67, E 84.17, IC 95%, rTp0792 S 81.67, E 97.6%, IC 95%. rTp0684- mejor desempeño diagnóstico. rTp0750 fue capaz de diferenciar entre sífilis primaria y latente (p = 0.001).

<p>Emmanuel Grimprel, Pablo J. Sanchez, George D. Wendel, Jennifer M. Burstein, George H. McCracken Jr., Justin D. Radolf, y Michael V. Norgard, 1991</p>	<p>Observacional retrospectivo</p>	<p>11 muestras de líquido amniótico de mujeres embarazadas con sífilis no tratada. 20 muestras de LCR y suero neonatal. Muestras de control de mujeres embarazadas sin sífilis y neonatos sanos.</p>	<p>18</p>	<p>PCR para detectar Treponema pallidum. Comparación con la prueba de infectividad en conejos (RIT).</p>	<p>Resultados en LA: RIT (Rabbit Infectivity Test): 77.8 fueron positivas, las 2 negativas por RIT provenían de sífilis primaria, lo que sugiere una menor carga bacteriana en estas etapas. PCR: S 100% a comparación de RIT. E: 100% 4 métodos de preparación de muestra, la técnica de separación de baja velocidad es la más efectiva (100% de concordancia con RIT). Dos muestras adicionales no analizadas por RIT fueron positivas por PCR, Microscopía de campo oscuro 5/7 muestras RIT positivas también fueron positivas por microscopía. Resultados en LCR RIT: 27.8 muestras fueron positivas . 72.2% fueron negativas PCR: 3/5 muestras RIT positivas también fueron positivas por PCR. S: 60% en comparación con RIT. PCR 100% de especificidad. RIT sigue siendo más sensible que PCR en LCR Resultados en suero neonatal: RIT: 30% fueron positivas. PCR: S de 67% en comparación con RIT PCR E: 100%</p>
<p>David R. Genest, MD; Sung R. Choi-Hong, MD; James E. Tate, MS; Faisal Qureshi, MD; Suzanne M. Jacques, MD; Christopher Crum, MD, 1996</p>	<p>Observacional</p>	<p>49 placentas en total. 38 placentas de madres con serología positiva para sífilis. 11 placentas de madres con serología negativa</p>	<p>17</p>	<p>Histopatología de placentas Tinción de Steiner en placenta PCR para ADN de Treponema pallidum región de 189 pb del antígeno de membrana de 47 kDa en placenta.</p>	<p>Histopatología (Triada placentaria: vellosidades agrandadas, proliferación vascular fetal y villitis): S 67% PCR detectó TP en más casos que la histopatología y la tinción de Steiner, El análisis de prueba exacta de Fisher mostró asociaciones significativas entre la presencia de SC y ciertas características histológicas placentarias: Entre la triada completa y la PCR fue de 100% (p0.0003), en la proliferación vascular fetal fue de 83% (p 0.0003). Algunas placentas sin la triada histológica fueron positivas en PCR. Ninguna placenta de madres seronegativas mostró evidencia de SC, E 100%.</p>

					Algunas placentas con serología positiva pero sin hallazgos histopatológicos tenían PCR positiva, lo que demuestra la utilidad del método molecular.
Pablo J. Sánchez, George D. Wendel Jr., Emmanuelle Grimpel, Martin Goldberg, Mary Hall, Orlando Arencibia-Mireles, Justin D. Radolf, Michael V. Norgard, 1993	observacional	19 madres con sífilis temprana no tratada y sus 19 recién nacidos	15	PCR (658-bp portion of the gene encoding the 47-kDa) e inmunoblotting (WB) de IgM en suero y LCR de neonatos.	<p>37% RN fueron sintomáticos, 63% asintomáticos, pero en riesgo de infección.</p> <p>Evaluación en neonatos sintomáticos (n = 7)</p> <p>100% tuvieron IB de IgM reactivo en suero.</p> <p>86% tuvieron PCR positiva en suero.</p> <p>86% tuvieron TP en LCR por RIT.</p> <p>71% tuvieron PCR positiva en LCR.</p> <p>57% tuvieron un VDRL reactivo en LCR.</p> <p>Evaluación en RN asintomáticos (n = 12)</p> <p>42% tuvieron IB de IgM reactivo en suero.</p> <p>17% tuvieron PCR positiva en suero.</p> <p>8% tuvieron T. pallidum en LCR por RIT.</p> <p>0% tuvieron PCR positiva en LCR.</p> <p>8% tuvieron un VDRL reactivo en LCR, aunque sin evidencia de infección activa por RIT o PCR.</p> <p>Concordancia entre PCR y RIT: 90% PCR en suero y RIT en suero: Kappa = 0.7786 (p < 0.0001) → excelente concordancia.</p> <p>PCR en LCR y RIT en LCR: Kappa = 0.7595 (p < 0.0003) → excelente concordancia.</p> <p>PCR en LCR S de 83% y E de 100%</p>

<p>Yingying Lu, Qi Wu, Li Wang, Lingting Ji, 2024</p>	<p>observacional</p>	<p>06 pacientes con sífilis en diferentes estadios + 94 pacientes con posibles reacciones cruzadas (total = 500).</p>	<p>ELISA de Tp0608 Comparado con RPR+TPPA Además de TpN17, TmpA, TpN47</p>	<p>Los resultados indican que Tp0608-ELISA tuvo un mejor desempeño: Detección de sífilis congénita: S del 100% RPR + TPPA S 86.9%. En comparación, el método convencional RPR + TPPA tuvo especificidades más bajas en algunos casos (ejemplo: leptospirosis y enfermedad de Lyme, con solo 66.7%). Tp0608 supera en sensibilidad: TpN17 y TmpA S 69.9%, E 100% y TpN47 S 53.8%, E 100%, AUC 81.6% También ha demostrado un rendimiento comparable al de Tp0684, otro antígeno recientemente investigado.</p>
<p>Ángelo Antônio Oliveira Silva et al, 2020</p>	<p>observacional</p>	<p>720 muestras en total (338 negativas, 173 positivas y 209 con enfermedades no relacionadas)</p>	<p>ELISAy microarray líquido de TmpA, TpN17 y TpN47</p>	<p>Resultados del análisis por microarray líquido (LMA): TpN47: S 100%, E 91.9%, AUC 100% TpN17: S 90%, AUC 99% TmpA: S 80%, E 100%, AUC 99%. Precisión diagnóstica (Accuracy): TpN47 y TpN15 = 95.5%, TpN17 = 92.5%. TmpA = 91.0%. Resultados del análisis por ELISA: TpN17: S 69.9%, E 100%, AUC 97.2% TmpA: S 69.9%, E 100%, AUC 91.8%. TpN47: S 53.8%, E 99.7%, AUC 81.6% Precisión diagnóstica (Accuracy): TmpA y TpN17 = 90.3%. TpN47 = 84.9%. TpN47 mostró la mejor precisión diagnóstica en microarray, pero su desempeño en ELISA fue peor. Coeficiente de variación (CV) <10%. TmpA y TpN47: Pequeña reactividad cruzada con dengue, filariasis y HIV. Leptospirosis generó una alta tasa de falsos positivos, TpN17 tuvo el mejor desempeño en evitar falsos positivos.</p>

<p>Rafaela Caroline C Melo, Mauro C Ramos, Maria Lúcia R Rossetti, Vera Mileide T Grassi, Maurício O Colvero, Thales Augusto DT Marzarotto, Renan R Bonamigo, 2024</p>	<p>observacional</p>	<p>35 recién nacidos expuestos a sífilis (SEG) y 22 no expuestos (SNEG), total 57 neonatos.</p>	<p>PCR Tpp46en muestras de sangre seca y líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante PCR convencional dirigida al gen tpp47.</p>	<p>Diagnóstico PCR En RN expuestos a sífilis (SEG): PCR en sangre: Positiva en 57.6%, en LCR: 66.7%. Resultados serológicos: 71.4% de los neonatos SEG tuvieron un RPR reactivo en sangre. Todos los títulos de RPR en sangre neonatal fueron iguales o menores que los maternos. RPR en LCR fue negativo en todos los neonatos. En RN no expuestos a sífilis (SNEG): PCR en sangre: Positiva en 9.5%, en LCR: Positiva en 22.7%. Resultados serológicos: RPR en sangre y LCR fue negativo en todos los neonatos. La PCR en LCR mostró una alta tasa de positividad en neonatos expuestos (66.7%), incluso sin manifestaciones clínicas. En el grupo no expuesto, hubo falsos positivos en la PCR (9.5% en sangre y 22.7% en LCR. Falsos positivos en RN no expuestos (PCR en LCR: 22.7%, PCR en sangre: 9.5%). No se establecieron sensibilidad ni especificidad del ensayo PCR. No se comparó PCR con otros métodos. No se puede recomendar su uso clínico sin estudios adicionales de validación.</p>
--	----------------------	---	---	--

Stella Maris Carchio, Rafael Roberto Toziano, Romina Sosa(2004)	Observacional	36 pacientes con diagnóstico de egreso de SC		utilidad de la prueba VDRL en el diagnóstico de sífilis congénita (SC).	<p>Grupo A (pacientes con manifestaciones clínicas y/o radiológicas de SC y VDRL reactiva): 90% títulos de VDRL \geq 64 dil, 95% títulos superiores a la madre.</p> <p>Grupo B (pacientes sin manifestaciones clínicas con VDRL reactiva): 90% con VDRL menor a 8 diluciones</p> <p>Grupo C (pacientes sin manifestaciones clínicas y VDRL no reactiva, pero con antecedentes maternos de sífilis): no se observó evidencia serológica o clínica directa de la enfermedad</p> <p>Solo 4 casos (13%) resultaron reactivos, todos pertenecientes al Grupo A.</p> <p>Se destaca que la VDRL en LCR tiene menor sensibilidad, por lo que resultados negativos no descartan neurosífilis.</p>
---	---------------	--	--	---	--

Pruebas Serológicas

1. Western Blot (WB)

El *Western Blot* ha sido una de las herramientas más estudiadas para detectar anticuerpos IgM e IgG específicos contra *Treponema pallidum*. Los estudios analizados indican que el WB IgM presenta una sensibilidad que varía entre el 82% y el 92% en neonatos con sífilis congénita confirmada, y una especificidad cercana al 97% (15-17,19,34), contando con un valor predictivo positivo de 95.3% (16). Estudios como el de Lewis et al. (1990) y Meyer et al. (1994) demostraron que el IgM WB puede identificar la enfermedad en hasta el 83% de los recién nacidos asintomáticos que posteriormente se vuelven sintomáticos (16,18). En el artículo de Bromberg et al. (1993), se observó que el WB IgM, actuando en conjunto con la detección de antígenos por inmunofluorescencia, fue capaz de identificar casos de SC pasados por alto utilizando los métodos clásicos (14). Además el estudio de Marangoni et al. (2016) evaluó el uso del *WB comparativo* para distinguir e entre la transferencia pasiva de anticuerpos IgG maternos y los IgG sintetizados por el neonato. Se encontró que el

WB IgM tuvo una sensibilidad del 90.9%, comprado con una sensibilidad de 100% cuando se combinó el WB IgM con el WB comparativo IgG (17). Los antígenos de *Treponema pallidum* de 47 y 45 kDa fueron los más relevantes (18). En el estudio de Lewis et al. (1990), en el momento en que examinaron muestras de líquido cefalorraquídeo, se encontró una sensibilidad del 83,3% y especificidad del 82,7% (16)

2. ELISA

El ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA) ha sido utilizado ampliamente en la detección de anticuerpos específicos contra *T. pallidum*. De Sá Queiroz et al. (2022) evaluaron tres proteínas recombinantes (Tp0684, Tp0750 y Tp0792) y observaron que rTp0684 presenta la mejor sensibilidad (95%) y especificidad (97.62%) para el diagnóstico de sífilis (35). En otro estudio, Lu et al. (2024) encontraron el antígeno recombinante Tp0608 con una sensibilidad del 96,6% y una especificidad del 98,9% (24). Silva et al. (2020) compararon diferentes proteínas recombinantes de *T. pallidum* y encontraron que TpN17 tuvo la mayor precisión diagnóstica con un área bajo la curva (AUC) del 97.2%, sensibilidad de 69.9% y especificidad de 100%, mientras que TmpA y TpN47 presentaron una área bajo la curva de 91.8 y 81.6%, con sensibilidad de 69.9% y 53.8% y especificidad de 100% y 99.7%, respectivamente (25). Un estudio de Stevens et al. (1992) evaluó la eficacia del ELISA en sangre seca para detectar sífilis en recién nacidos, obteniendo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 94.9%, lo que demuestra su utilidad en programas de tamizaje neonatal (26).

2. FTA-ABS

La absorción de anticuerpo fluorescente treponémico (FTA-ABS) IgM ha sido considerado un estándar en la detección de *T. pallidum* en neonatos. La sensibilidad del FTA-ABS IgM se encuentra entre el 72% y el 77% según los estudios analizados (15,16,20), incluso con algunos estudios reportando del 90 al 100% (23,28), mientras que su especificidad es cercana al 100% (15,28). Sin embargo, en algunos recién nacidos asintomáticos, la sensibilidad de la prueba disminuye, con estudios que reportan detecciones positivas en solo un 1% a 2% de los casos en riesgo (15). Meyer et al. (1992) mostró que la interferencia del factor reumatoide (FR) en los resultados

podía crear falsos positivos, lo que llevó a desarrollar métodos para eliminar el FR y así mejorar la especificidad (20). Sin embargo, este ajuste llevó a una reducción de la sensibilidad, particularmente en neonatos asintomáticos, donde la tasa de detección bajó de un 83% a un 25% (34). Una prueba mejorada para FTA-ABS IgM (FTA-ABS-DS 19S IgM) fue publicada por Ozanne et al, 1993 y demostró una mejor sensibilidad y especificidad en comparación con la prueba clásica, siendo también más fácil de interpretar; entre 74 muestras no reactivas con el FTA-ABS 19S IgM, 9 mostraron reactividad con el FTA-ABS-DS 19S IgM (22).

4. RPR y VDRL

El *Reacción de Reagina Rápida (RPR)* y el *Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas (VDRL)* son pruebas no treponémicas utilizadas en la detección de SC. Las pruebas serológicas no treponémicas como el RPR y el VDRL juegan un papel importante en la primera evaluación de neonatos en riesgo de SC. Wu et al. (2010) evaluó la sensibilidad y especificidad del RPR en la detección de SC y encontraron que un aumento de 4 veces en los títulos del RPR neonatal en comparación con los títulos maternos tenía la mayor sensibilidad (100%) y especificidad para detectar infección congénita (23). En el estudio de Beeram et al. (1996), se evaluó la reactividad de VDRL en líquido cefalorraquídeo (LCR) en neonatos asintomáticos, y se concluyó un bajo índice de reactividad (0,6%) y se limitó su utilidad en la evaluación inicial de SC (27). Carchio et al (2004) encontró una fuerte asociación entre recién nacidos sintomáticos y títulos de VDRL arriba de 2 diluciones comparado con la madre, sin embargo en RN asintomáticos el 90% de los resultados de VDRL tenían títulos menores a la madre; no se comparó con otra prueba diagnóstica. Los resultados en LCR destacaron la baja sensibilidad, reportando reactividad en solo 13% (36). En contraste, Marangoni et al (2016) reportaron sensibilidad 44.4%, especificidad 100%. Además, demostró que el RPR tiene una Sensibilidad: 91.1%, especificidad 100% y subrayó la importancia de combinar pruebas serológicas con métodos más avanzados como el Western Blot y la PCR para mejorar la detección temprana de SC (17). En el estudio de Pinilla et al. (2018), se compararon los resultados del VDRL con la PCR y otras pruebas serológicas, reportando concordancia del 70% entre el VDRL y la PCR anidada, concluyendo que el VDRL tiene una precisión moderada para la

detección de sífilis congénita (4). Pedersen et al. (1989) encontraron que el ELISA de IgM basado en el antígeno VDRL demostró mejor sensibilidad y especificidad que el VDRL convencional, y recomendaron que adaptar esta prueba podría hacer que la SC sea más identificable (28).

Molecular

Los estudios revisados revelaron para PCR una especificidad del 100% y una sensibilidad variable dependiendo del tipo de muestra y metodología (4,29,31). En el estudio de Grimprel et al. (1991), la PCR tuvo una sensibilidad del 100% en líquido amniótico, pero en suero y LCR la sensibilidad fue menor, siendo de 67% en suero y de 60% en LCR (29). En contraste, Pinilla et al. (2018) encontraron que la sensibilidad de la PCR estándar fue de 52 pg, mientras que la sensibilidad de la PCR anidada aumentó a 0,52 pg, lo que significa que la PCR anidada es 100 veces más sensible que la PCR convencional, detectando *T. pallidum* en el 70% de las muestras serológicamente positivas. La especificidad de los cebadores TpN47 y polA fue del 100% (4). Guan Y (2019) evaluó un rango de genes, proporcionando una sensibilidad para Tpp15 del 20%, Tpp45 del 3,33%, Tpp17 del 10%, Tpp47a del 36,7%, Tpp47b del 43,3% y el conjunto Tpp47a y Tpp47b del 66,7% (30). Finalmente Melo et al. (2024) encontró que la PCR en muestras de sangre seca no invasivas permitió la detección de *T. pallidum* en el 57.6% de recién nacidos expuestos a sífilis, mientras que en LCR la detección alcanzó el 66.7% (31).

Evaluación Histopatológica de la Placenta

El análisis de placenta se ha desarrollado como un enfoque adicional para la detección de SC. El estudio de Genest et al. (1996) determinó que el 100% de las placentas de madres seronegativas no mostraron alteraciones, mientras que las placentas de madres con sífilis presentaban signos característicos como la tríada placentaria (villi agrandados, proliferación de vasos fetales y vilitis), la cual al encontrarse presente, la Sensibilidad es de 67% (33). La funisitis necrotizante, vellosidades placentarias agrandados, vilitis aguda, eritroblastosis, villi avasculares y vilitis crónica fueron las características identificadas, con nacidos vivos con sífilis congénita presentando más necrosis del cordón y vilitis aguda, indicando inflamación activa sin una lesión fetal

mayor, mientras que casos de mortinatos tenían más eritroblastosis y vasculopatía fetal, sugiriendo hipoxia y anemia fetal severa como posibles causas de muerte (11).

Tabla 4 *Métodos diagnósticos para sífilis congénita*

Prueba Diagnóstica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Comentarios
Western Blot IgM	81.8	100	Alta especificidad pero menor sensibilidad en neonatos asintomáticos.
Western Blot Comparativo IgG	90.9	100	Diferencia anticuerpos maternos y neonatales, útil para diagnóstico confirmado.
Western Blot IgM + Comparativo IgG	100	100	Combinación más efectiva.
ELISA (Tp0684)	95	97.62	Mejor antígeno recombinante para ELISA.
ELISA (Tp0608)	90	96	Buena sensibilidad y especificidad, pero inferior a Tp0684.
FTA-ABS IgM	72-77	100	Útil, pero con interferencia del factor reumatoide.
RPR (Neonatal vs. Materno)	Aumento 4x = alta	Alta	Detecta infección si hay aumento 4x en título neonatal.
VDRL en LCR	44.4	100	Baja sensibilidad para neurosífilis.

PCR Convencional	Variable	Alta	Útil pero menos sensible que la PCR anidada.
PCR Anidada (TpN47)	100	100	Mayor sensibilidad, mejor en muestras con baja carga bacteriana.
PCR en Sangre Seca	57.6	Alta	Detecta infección en neonatos expuestos.
PCR en LCR	66.7	Alta	Mayor sensibilidad que en sangre seca y VDRL.
Histopatología Placentaria	67-89	Alta	Complementa el diagnóstico en casos inciertos.

DISCUSIÓN

En México, el diagnóstico de sífilis materna y congénita debe hacerse utilizando pruebas serológicas no treponémicas como el VDRL o RPR, tal como se establece en la Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2014. Esta prueba se utiliza para la investigación primaria en mujeres embarazadas y neonatos, y el seguimiento serológico de estas poblaciones se realiza a los 3, 6 y 12 meses del parto. A pesar de su papel como prueba estándar, no hay ningún estudio que respalde que el VDRL sea una mejor opción diagnóstica en neonatos entre todas las pruebas serológicas. Por consiguiente, múltiples estudios han demostrado inquietudes con respecto a la sensibilidad y especificidad del VDRL en el diagnóstico de sífilis congénita, particularmente en neonatos asintomáticos o casos con manifestación temprana de la enfermedad.

Carchio et al. (2004) encontraron que el VDRL fue positivo en todos los recién nacidos que tenían manifestaciones clínicas evidentes de SC, pero no en aquellos sin síntomas

y coinciden con el estudio de Beeram et al (1996) con la baja sensibilidad en neurosífilis (27,36). Wu et al. (2010) encontraron que se debe tener en cuenta el título materno al interpretar el VDRL en neonatos (23). Siendo el mejor criterio el aumento de cuatro veces en el título RPR/VDRL del neonato con respecto al de la madre, pero este criterio puede no cumplirse en infecciones congénitas tempranas y puede resultar en falsos negativos. Además, la presencia de otras enfermedades como trastornos autoinmunes u otras infecciones también podría llevar a falsos positivos, disminuyendo la especificidad de la prueba (4).

Los resultados de la revisión sistemática indican que el método de Western Blot IgM (WB IgM) es una prueba diagnóstica efectiva en los casos de sífilis congénita (SC), dada su mayor sensibilidad en comparación con el 19S FTA-ABS IgM (31). Marangoni et al. (2016) mostraron que la sensibilidad del *Western Blot* (WB) supera al VDRL, y que la mejora es aún mayor cuando se usa WB IgM + WB IgG comparativo (sensibilidad 100%) (17). Su capacidad para detectar infecciones en recién nacidos asintomáticos representa un avance importante en la detección temprana de la enfermedad. Sin embargo, su uso en entornos con recursos limitados está limitado por su alto costo y complejidad técnica (25).

Si bien el FTA-ABS IgM es considerado un estándar de referencia para la detección de IgM específica de *T. pallidum* (34), su aplicación se ve afectada por varias limitaciones, incluida su sensibilidad reducida en neonatos asintomáticos y su vulnerabilidad a interferencias, como el factor reumatoide (35). Aunque tiene alta especificidad, su capacidad diagnóstica puede optimizarse con pruebas adyuvantes. Herremans et al. (2007) encontraron que el inmunoblot de IgM detectó algunas infecciones cuando el FTA-ABS 19S fue negativo, lo que sugiere que la sensibilidad del inmunoblot podría ser mejor en entornos específicos (15). Las mejoras en el FTA-ABS IgM, como el FTA-ABS-DS 19S, han mostrado una mejor interpretación de resultados, pero estos aún necesitan validación adicional (25).

En general, el ELISA con antígenos recombinantes ha mostrado ser más sensible que los métodos tradicionales, en la detección de anticuerpos específicos en neonatos (25), Pero su capacidad para detectar SC es limitada y tiene un alto grado de dependencia

del antígeno utilizado. La presencia de anticuerpos IgG maternos pueden causar resultados falsos positivos, haciendo desafiante la distinción entre infección activa y exposición pasiva (35). Además, la heterogeneidad en los antígenos utilizados afecta la precisión de los resultados, reiterando la importancia de mejorar su precisión diagnóstica mediante la estandarización (25). De Sá Queiroz et al. (2022) mostraron que el ELISA basado en la proteína Tp0684 era más específico y sensible que el VDRL con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97.62% (35). Stevens et al. (1992) evaluó la efectividad de ELISA en sangre seca para el diagnóstico de sífilis en infantes, reportando una sensibilidad del 96% y una especificidad del 94.9%, lo que demuestra su utilidad en programas de tamizaje neonatal (26).

Por otro lado, la PCR ha demostrado ser un método diagnóstico prometedor para identificar *T. pallidum* en neonatos asintomáticos, con una especificidad del 100% (31). Melo et al. (2024) encontraron que la PCR en sangre seca detectó *T. pallidum* en el 57.6% de los neonatos expuestos, y en el LCR la tasa de detección aumentó al 66.7%, lo que la hace más efectiva que el VDRL para evaluar la infección en el sistema nervioso central (31). La aplicación en muestras de sangre seca permite su uso en entornos con acceso limitado a tecnología avanzada. No obstante, su sensibilidad puede verse comprometida por una baja carga bacteriana en algunos fluidos y la ausencia de estandarización en SC sigue siendo un obstáculo para su implementación generalizada (4). Se requieren estudios adicionales para estandarizar la PCR en CS, validarla en cohortes más grandes e implementarla en algoritmos de diagnóstico junto con pruebas serológicas y clínico-radiológicas. En comparación con la PCR, el ELISA es menos específico para la detección de infección temprana. Sin embargo, es mucho mas accesible y barata, por lo que puede ser una opción viable para la detección inicial de sífilis congénita en entornos con recursos limitados (24).

Por ultimo, la histopatología placentaria representa un auxiliar diagnostico para sífilis congénita, los estudios analizados resaltan la importancia de la evaluación histológica de la placenta como un estudio adicional para la detección de SC. Esta es altamente especifica, ya que no se han encontrado alteraciones en placentas de madres seronegativas (33). Sheffield evaluó el efecto de la histopatología placentaria en la

detección de SC e informó que la incorporación de la patología placentaria mejoró la detección de SC entre neonatos vivos (67% a 89%) y mortinatos (91% a 97%) (11). Notablemente, funisitis necrotizante, vilitis y eritroblastosis fueron hallazgos histológicos destacados asociados con SC..

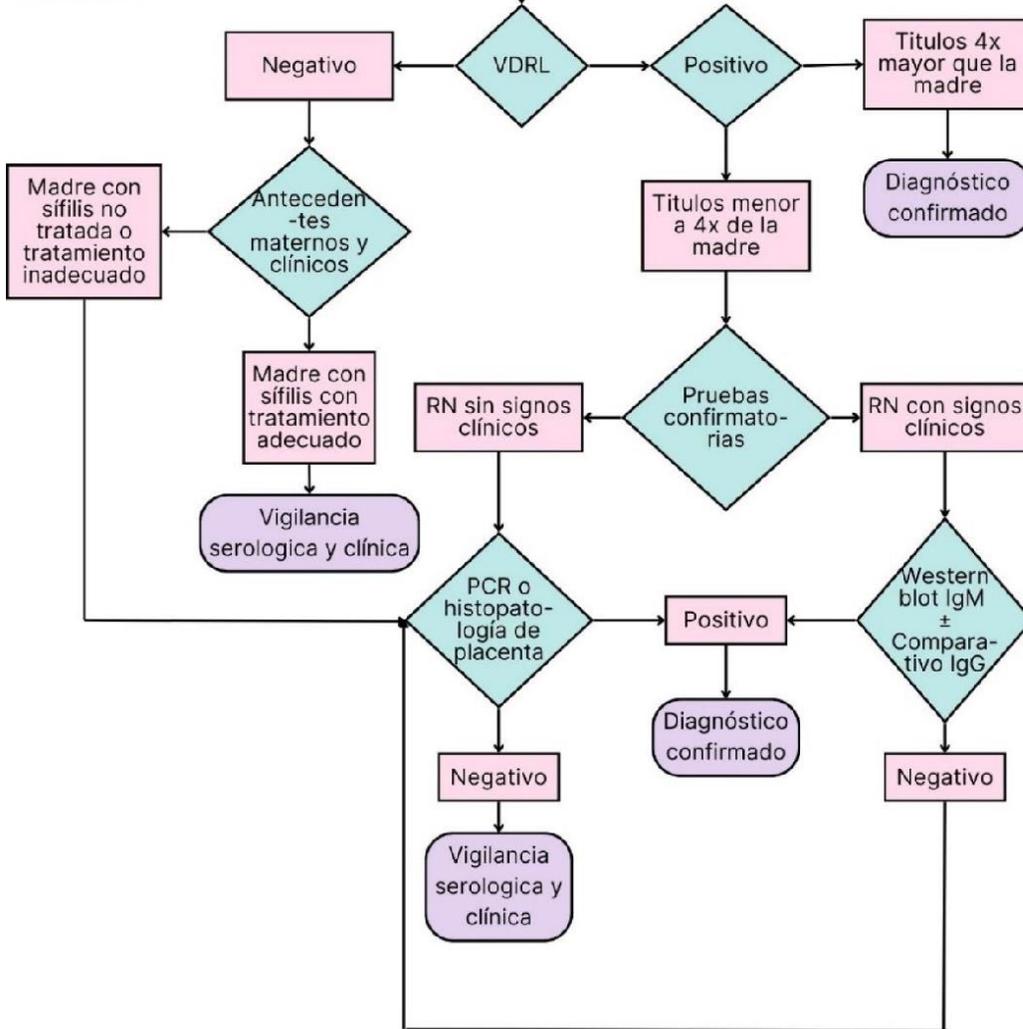
La falta de evidencia que respalde la adecuación del VDRL como prueba única para SC no ha impedido que continúe siendo el estándar diagnóstico en México. La ausencia de evidencia puede atribuirse a algunos factores como la baja disponibilidad de métodos moleculares y/o pruebas avanzadas en hospitales públicos, costos involucrados en la implementación de Western Blot o PCR que podrían limitar su accesibilidad en relación al VDRL, que es más económico y fácil de aplicar, y falta de actualizaciones en la normativa nacional, aún enfocada en pruebas serológicas convencionales sin considerar nuevos enfoques de diagnóstico.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de sífilis congénita

Algoritmo diagnóstico de sífilis congénita

Penfigo sífilítico, BPN, ictericia, osteocondritis, perioritis, hepatoesplenomegalia, rinorrea, anemia, trombocitopenia, neurosífilis.

Recien nacido con riesgo de sífilis congénita:
 1. Madre con diagnóstico de sífilis en el embarazo con o sin tratamiento
 2. Madre sin respuesta serológica adecuada o diagnóstico tardío (parto/postparto)
 3. RN con signos clínicos sugestivos



Abreviaturas:
 RN: Recien Nacido
 PCR: reaccion en cadena polimerasa

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Limitaciones.

- 1. Dependencia del VDRL como prueba estándar en México ante la falta de evidencia de superioridad:** La NOM-039-SSA2-2014 en México establece el VDRL y el RPR como pruebas estándar sin evidencia de estudios que evalúen su eficacia comparativa con pruebas más avanzadas.
- 2. Baja sensibilidad del VDRL y el RPR para el diagnóstico de sífilis congénita:** Según Wu et al. (2010), el RPR/VDRL solo es consistente cuando hay un aumento de ≥ 4 veces entre el título neonatal y el título materno, lo cual, por supuesto, no siempre ocurre en infecciones tempranas (23).
- 3. Transferencia de anticuerpos maternos y antecedentes de falsos positivos en pruebas serológicas:** Marangoni et al. (2016) demostraron que el Western Blot comparativo podría confirmar la distinción y minimizar los hallazgos de falsos positivos del VDRL y el FTA-ABS(17). Wu et al. (2010) y Carchio et al. (2004) encontraron que algunos neonatos con serología reactiva (es decir, títulos bajos de VDRL) no tenían sífilis congénita, solo anticuerpos maternos transferidos (23,36).
- 4. Baja sensibilidad del VDRL y el FTA-ABS en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar neurosífilis:** Beeram et al. (1996) informaron que solo el 44.4% de los casos de neurosífilis diagnosticados con VDRL en LCR son confiables (27).
- 5. Se implementan menos pruebas moleculares en México debido a infraestructura y costos:** Melo et al. encontraron que la PCR en sangre seca y LCR muestra una sensibilidad mucho mayor, pero esta tecnología no está disponible en muchos hospitales del país (31). Pinilla et al. (2018) indicó que la PCR anidada es 100 veces más sensible que la PCR convencional, sin embargo, requiere laboratorios especializados (4).

CONCLUSIONES

Los resultados presentados en esta revisión sistemática, destacan la variabilidad y las limitaciones de las pruebas de diagnóstico utilizadas para la detección de CS. Aunque las pruebas serológicas no treponémicas (por ejemplo, VDRL y RPR) continúan representando la prueba "estándar de oro" en muchos países, los datos recopilados sugieren que estas pruebas demuestran limitaciones considerables, incluida la sensibilidad y especificidad limitadas entre los recién nacidos asintomáticos y aquellos que están infectados con formas tempranas de CS. Esto enfatiza la importancia de un enfoque multimodal en el diagnóstico de CS que involucre pruebas serológicas, moleculares e histopatológicas para mejorar la detección y confirmación de casos. Se requiere una actualización de las guías nacionales para incorporar métodos más sensibles y específicos, lo que permitiría un diagnóstico más preciso y una mejor atención a los neonatos afectados por esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen T, Wan B, Wang M, Lin S, Wu Y, Huang J. Evaluating the global, regional, and national impact of syphilis: results from the global burden of disease study 2019. *Sci Rep*. 14 de julio de 2023;13(1):11386.
2. Aboudawoud O, Chaudhry S, Dubey P, Hardy G. Reemergence of Congenital Syphilis in the United States: A Narrative Review. *Venereology*. 18 de abril de 2024;3(2):89-95.
3. De Carvalho RR, Carvalho F, Oliveira EBD, Souza Da Silva R, Rados DV, Mattiello R, et al. Doubts about the diagnosis and treatment of syphilis in pregnancy among primary care professionals in a telehealth service. Antonello VS, editor. *PLOS ONE*. 28 de junio de 2024;19(6):e0306192.
4. Pinilla G, Campos L, Durán A, Navarrete J, Muñoz L. Detección de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* para el diagnóstico de sífilis congénita mediante reacción en cadena de la polimerasa anidada. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 15 de marzo de 2018;38(1):128-35.
5. Hernández-Muñoz EA, Serrano-Medina CA, Ruelas-Pintado JA, Sánchez-Rosales JL, Gutiérrez-Aguirre Ó, Jiménez-Cano SE, et al. Sífilis congénita atípica con doble VDRL negativo materno. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet México*. 2022;90(11):924-32.
6. Pineda-Leguizamo R, Villasis-Keever MÁ. Sífilis congénita: un problema vigente.
7. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ*. 2004;82(6):439-46.
8. Congenital syphilis Clinical features and diagnosis - Up To Date - Reimpresión oficial de UpToDate - Studocu [Internet]. [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.studocu.com/es-mx/document/universidad-del-valle-de-mexico/medicina/congenital-syphilis-clinical-features-and-diagnosis-up-to-date/35129263>
9. De Sá Queiroz JHF, Dos Santos Barbosa M, Miranda LGO, De Oliveira NR, Dellagostin OA, Marchioro SB, et al. Tp0684, Tp0750, and Tp0792 Recombinant Proteins as Antigens for the Serodiagnosis of Syphilis. *Indian J Microbiol*. septiembre de 2022;62(3):419-27.
10. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS*. 2018;126(7):570-88.
11. Sheffield JS, Sánchez PJ, Wendel GD Jr, Fong DW, Margraf LR, Zeray F, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):126-33.

12. Barnes T, Giroto JE. The Role of Pediatric Pharmacists in the Prevention and Treatment of Congenital Syphilis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 1 de agosto de 2024;29(4):429-33.
13. Tsuboi M, Evans J, Davies EP, Rowley J, Korenromp EL, Clayton T, et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *Lancet Glob Health.* agosto de 2021;9(8):e1110-8.
14. Bromberg K, Rawstron S, Tannis G. Diagnosis of congenital syphilis by combining *Treponema pallidum*-specific IgM detection with immunofluorescent antigen detection for *T. pallidum*. *J Infect Dis.* 1993;168(1):238-42.
15. Herremans M, Notermans DW, Mommers M, Kortbeek LM. Comparison of a *Treponema pallidum* IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59(1):61-6.
16. Lewis LL, Taber LH, Baughn RE. Evaluation of immunoglobulin M western blot analysis in the diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol.* 1990;28(2):296-302.
17. Marangoni A, Foschi C, Capretti MG, Nardini P, Compri M, Corvaglia LT, et al. Contribution of a Comparative Western Blot Method to Early Postnatal Diagnosis of Congenital Syphilis. *Clin Vaccine Immunol CVI.* 2016;23(5):410-6.
18. Meyer MP, Eddy T, Baughn RE. Analysis of western blotting (immunoblotting) technique in diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol.* 1994;32(3):629-33.
19. Schmitz JL, Gertis KS, Mauney C, Stamm LV, Folds JD. Laboratory diagnosis of congenital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol.* enero de 1994;1(1):32-7.
20. Meyer MP, Roditi D, Louw S. IgM rheumatoid factor removal and performance of the FTA-ABS (IgM) test in congenital syphilis. *Genitourin Med.* 1992;68(4):249-53.
21. Meyer MP, Malan AF. Rheumatoid factor in congenital syphilis. *Genitourin Med.* 1989;65(5):304-7.
22. Ozanne G, d'Halewyn MA, Larsen SA. Comparison of the fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) test with the FTA-ABS double staining test for detection of antitreponemal immunoglobulin M in the 19S fraction of human serum. *J Clin Microbiol.* 1993;31(1):102-6.
23. Wu DD, Hong FC, Feng TJ, Liu XL, Lin LJ, Tian LS, et al. Congenital syphilis: refining newborn evaluation and management in Shenzhen, southern China. *Sex Transm Infect.* 2010;86(4):280-4.

24. Lu Y, Wu Q, Wang L, Ji L. Serological evaluation of recombinant protein antigen Tp0608 for the diagnosis of syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 de julio de 2024;109(3):116299.
25. Silva ÂAO, De Oliveira UD, Vasconcelos LDCM, Foti L, Leony LM, Daltro RT, et al. Performance of *Treponema pallidum* recombinant proteins in the serological diagnosis of syphilis. Ho PL, editor. *PLOS ONE*. 18 de junio de 2020;15(6):e0234043.
26. Stevens R, Pass K, Fuller S, Wiznia A, Noble L, Duva S, et al. Blood spot screening and confirmatory tests for syphilis antibody. *J Clin Microbiol*. 1992;30(9):2353-8.
27. Beeram MR, Chopde N, Dawood Y, Siriboe S, Abedin M. Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. *J Pediatr*. 1996;128(1):125-9.
28. Pedersen NS, Sheller JP, Ratnam AV, Hira SK. Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of immunoglobulin M to nontreponemal and treponemal antigens for the diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol*. 1989;27(8):1835-40.
29. Grimpel E, Sanchez PJ, Wendel GD, Burstain JM, McCracken GH Jr, Radolf JD, et al. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 1991;29(8):1711-8.
30. Guan Y, Ding R, Zhou Y, Chen X, Miao X, Zhang Y, et al. Sensitivity of nPCR for four types of membrane protein DNA and of two pairs of primers for Tpp47 DNA of *Treponema pallidum* in whole blood of congenital syphilis newborns. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2019;32(2):229-35.
31. Melo RCC, Ramos MC, Rossetti MLR, Grassi VMT, Colvero MO, Marzarotto TAD, et al. *Treponema pallidum* PCR with blood and cerebrospinal fluid of newborns exposed and not exposed to syphilis during pregnancy. *J Infect Dev Ctries*. 31 de marzo de 2024;18(03):420-6.
32. Sánchez PJ, Wendel GD, Grimpel E, Goldberg M, Hall M, Arencibia-Mireles O, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis*. enero de 1993;167(1):148-57.
33. Genest DR, Choi-Hong SR, Tate JE, Qureshi F, Jacques SM, Crum C. Diagnosis of congenital syphilis from placental examination: comparison of histopathology, Steiner stain, and polymerase chain reaction for *Treponema pallidum* DNA. *Hum Pathol*. abril de 1996;27(4):366-72.

34. Meyer MP RD Louw S. IgM rheumatoid factor removal and performance of the FTA-ABS (IgM) test in congenital syphilis. *Genitourin Med.* 1992;68:249-53.
35. de Sá Queiroz JHF, dos Santos Barbosa M, Miranda LGO, de Oliveira NR, Dellagostin OA, Marchioro SB, et al. Tp0684, Tp0750, and Tp0792 Recombinant Proteins as Antigens for the Serodiagnosis of Syphilis. *Indian J Microbiol.* septiembre de 2022;62(3):419-27.
36. Carchio DSM, Toziano RR, Sosa R. ¿SIGUE SIENDO LA VDRI, UNA PRUEBA SEROLOGICA UTIL PARA EL DIAGNOSTICO DE SIFILIS CONGENITA?

