

Efectos Perinatales Adversos y su Relación con Sífilis Materna en un Hospital Pediátrico de Sonora, México.

Gerardo Álvarez-Hernández*
Ivette Anchondo-Martínez**

RESUMEN

Introducción: Existe un creciente interés en diversas partes del mundo para examinar los eventos perinatales adversos (EPA) asociados a sífilis. La evidencia señala que la sífilis materna (SM) y la sífilis congénita (SC) han aumentado en Sonora, México, pero hay poca información acerca de su relación con EPA como prematuridad (P), bajo peso al nacer (BPN) o mortalidad fetal (MF) y neonatal (MN).

Métodos: Diseño transversal correspondiente al año 2008, para estudiar la prevalencia de SC y 4 EPA en una muestra probabilística de 300 madres y sus productos de un hospital pediátrico del estado de Sonora, y examinar su relación mediante análisis logístico bivariado.

Resultados: La prevalencia de SC fue de 7.2%. Se apreció una prevalencia de 23% de BPN; 33.3% nacieron prematuramente, 23.8% fueron mortinatos y 14.3% murieron en el periodo neonatal. Se observó que en 51.6% (154) de los sujetos no se solicitó ninguna prueba para identificar SC. Los recién nacidos con SC tuvieron 3.7 [IC 95% (1.27, 10.82)] veces más exposición a control prenatal inadecuado.

Conclusiones: La SC y los EPA son causa frecuente de morbilidad y mortalidad perinatal, y es posible que esté subestimada debido a una baja proporción de tamizaje neonatal.

Palabras Clave: Sífilis congénita, eventos perinatales adversos, México.

ABSTRACT

Introduction: There is growing research worldwide to examine Adverse Birth Outcomes (ABO) and its relationship with syphilis. Evidence indicates that maternal syphilis (MS) and congenital syphilis (CS) have increased their burden in Sonora, Mexico, but there is little information about its frequency and relationship with ABO as prematurity (P), low birth weight (LBW) or fetal mortality (MF) and neonatal (MN). This study explores the prevalence of EPA in a pediatric hospital from Sonora hospital.

Methods: We carried out a cross-sectional study for the year 2008, to estimate the prevalence of SC and 4 ABO in a probabilistic sample of 300 mothers and their products, and further examine the potential relationship by bivariate logistic analysis.

Results: Prevalence of SC was 7.2%, among children with treponemal infection 23% were LBW, 33.3% were born prematurely,

* Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Sonora.

** Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Correspondencia: Dr. Gerardo Álvarez Hernández. galvarezh63@gmail.com Blvd. Luis Donaldo Colosio SN. Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora. CP 83000. Tel. (662) 112-6080.

23.8% were stillborn and 14.3% died in the neonatal period. It was observed that 51.6% (154) of the study subjects were not screened to identify SC. Newborns whose mothers had not had adequate prenatal care were 3.7 [95% CI (1.27, 10.82)] times more risk of SC.

Conclusions: Congenital syphilis and ABO are a frequent cause of perinatal morbidity and mortality, and may be underestimated due to a low rate of neonatal screening for *T. pallidum*.

Key Words: Congenital syphilis, adverse birth outcomes, Mexico.

INTRODUCCIÓN

Las consecuencias médicas de la sífilis aún representan una significativa carga de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, incluyendo consecuencias sobre la salud perinatal^{1,2}. Se reconoce desde hace décadas que cuando no es tratada oportunamente produce una amplia gama de resultados adversos sobre los productos de la concepción³⁻⁵. Estas consecuencias pueden presentarse hasta en 80% de las mujeres con sífilis activa, e involucran a muertes fetales (17 a 40%), muertes perinatales (20 a 23%) e infecciones neonatales (20%)^{2,6-7}, incluso, se acepta que cuando la prevalencia de mujeres serorreactoras es del 10%, entre 5 y 8% de los embarazos tendrá uno de esos eventos perinatales adversos (EPA)⁴.

La sífilis congénita (SC) es una enfermedad prevenible, cuyo diagnóstico y tratamiento es de relativo bajo costo⁸. Su ocurrencia aunque no es conocida con precisión, puede causar una elevada carga de morbilidad y mortalidad en el período perinatal por lo que es conveniente examinar el papel que juega en los EPA, así como su distribución y frecuencia en poblaciones vulnerables⁹. Además, la sífilis materna (SM) se ha incrementado en diversos países en desarrollo^{2,10-12} y la evidencia disponible en México señala que existe una tendencia creciente en la seroprevalencia de SM, aunque se reconoce que es posible una subestimación de su efecto sobre la SC¹³⁻¹⁵. En Sonora la incidencia registrada se cuadruplicó en 6 años, al pasar de una tasa de 10.6 en el 2002 a 53.8 en el año 2008¹⁶. No obstante este panorama, no hay evidencia regional reciente acerca del comportamiento epidemiológico de los EPA y su posible relación con la infección sifilítica.

Por otro lado, no todos los estudios han demostrado que las mujeres infectadas con *Treponema pallidum* tienen un mayor riesgo de presentar EPA en sus embarazos, probablemente porque han recibido un tratamiento parcial o tienen una infección treponémica no venérea¹⁷ o porque el diagnóstico de SC al nacimiento es difícil entre otras cosas debido a la poca especificidad de los signos y síntomas, la dificultad para interpretar los hallazgos de laboratorio, la limitada sospecha médica y la poca discusión científica que existe actualmente acerca

del tema^{1,18-19}. Aunque existen dificultades técnicas para relacionar la infección materna con EPA, si hay evidencia consistente en la literatura mundial que da cuenta de su relación con la salud neonatal^{5,20}.

Por lo anterior, este estudio se propuso identificar la incidencia de EPA atribuibles a infección sifilítica materna en un grupo de pacientes atendido en el principal hospital pediátrico del estado de Sonora, entre el 1° de Enero y el 31 de Diciembre de 2008.

MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal para estimar la incidencia de EPA en una muestra no probabilística de sujetos atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) un hospital público en donde se atienden aproximadamente 8,250 nacimientos anualmente y en el que se ha registrado un incremento en la incidencia de SM y SC, aumentó el volumen de ambas patologías entre el año 2003 y el 2008, al pasar de 19 a 189 casos de Sífilis materna y de sólo 3 a 25 casos de SC²¹. El hospital se ubica en la ciudad de Hermosillo, la capital del Estado de Sonora cuya población estimada para el año 2008 fue de 752 556 habitantes²². Todos los procedimientos del estudio fueron aprobados por el Comité de Ética del HIES (Reg. 2010-47).

Se tomó una muestra probabilística y aleatoria de 300 hijos de mujeres embarazadas, desde su semana 20 de gestación hasta el término del mismo y que recibieron atención entre el 1° de Enero y el 31 de Diciembre de 2008. Para ser incluido, la madre del producto debió recibir atención obstétrica en el sitio de estudio, de cualquier edad y residir en algún municipio del estado de Sonora. Doscientos noventa y dos sujetos cumplieron con los criterios de inclusión y constituyeron la muestra final. Los Eventos Perinatales Adversos (EPA) de interés fueron; peso bajo al nacimiento (<2500 g), prematuridad (recién nacido <37 semanas de gestación), muerte fetal (muerte intrauterina de un producto > de 22 SDG por fecha de última menstruación y con un peso mayor a 500 g) y muerte neonatal (defunción antes de 30 días de vida extrauterina) y como variable predictora la infección treponémica, que fue medida a través de la reactividad serológica en una prueba no treponémica indirecta de VDRL o RP)¹. Debido

a las dificultades para el diagnóstico de la sífilis en los recién nacidos, se consideró como caso compatible de sífilis congénita (SC) a aquel recién nacido de madre con antecedente de infección por *Treponema pallidum* (serorreactiva a VDRL o RPR) que no recibió tratamiento o éste fue incompleto, y que presentaba títulos positivos $\geq 1:32$ de VDRL o RPR en una muestra serológica. Un caso confirmado de infección sifilítica fue considerado cuando la prueba FTABSⁱⁱ fue positiva a anticuerpos IgM contra *T. pallidum*. Adicionalmente, se examinaron factores maternos (p.e. diabetes, infección de vías urinarias, consumo de alcohol y tabaco, y consultas prenatales) potencialmente vinculados a dicha incidencia. Los recién nacidos sin infección treponémica fueron usados como grupo de comparación para propósitos del análisis.

Se realizó un análisis descriptivo y los datos acerca de las características basales de los sujetos y de los EPA, se desplegaron en tablas de frecuencias simples. Las diferencias de proporciones y medias fueron evaluadas mediante prueba de chi-cuadrada y T de Student, valores de $p < .05$ a dos colas fueron considerados significativos. También exploramos la relación de las variables mediante un análisis logístico bivariado y se estimaron intervalos de confianza al 95% para probar la significancia de la relación. Para el análisis de datos se empleó el paquete estadístico NCSS versión 7.0

RESULTADOS

En este estudio se observó una prevalencia de infección sifilítica congénita de 7.2%, 9 de los casos fueron pacientes confirmados (3.1%) y 12 compatibles (4.1%). En total se documentaron 477 EPA; el más frecuente fue la prematuridad (48.3%), seguido por el peso bajo al nacer [PBN] (43.8%), la muerte fetal (32.2%) y la muerte neonatal (31.9%) [Cuadro 1]. Cuando estratificamos los EPA de acuerdo al estatus de infección sifilítica, apreciamos que 23% de los niños con infección treponémica nacieron con peso bajo; 33.3% nacieron prematuramente, 23.8% fueron mortinatos y 14.3% murieron en el periodo neonatal, aunque solamente hubo diferencias significativas en la proporción de muertes fetales (datos no mostrados).

Por otra parte, se apreciaron diferencias en el promedio de las semanas de gestación ($p=0.017$), del peso al nacer ($p=0.014$) y en el número de gestaciones maternas ($p=0.013$); en el caso de la primera variable, se observó una gestación más corta en los sujetos con infección treponémica (34.3 semanas vs. 37.5), menor peso al nacer (2417.4 gr vs. 3107.5 gr), sus madres tuvieron un mayor número de gestas (3.1 vs. 2.3) y un menor periodo intergenésico (2.2 vs. 3.0). No se apreciaron diferencias en la edad materna, inicio de vida sexual activa ni número

de parejas sexuales (Cuadro 2).

CUADRO 1
Distribución Proporcional de Eventos Perinatales Adversos en Sujetos de Estudio con Infección Treponémica Congénita. 2008

Evento Perinatal Adverso	n=292	
	Sujetos	%
Sífilis Congénita		
Casos confirmados*	9	3.1
Casos compatibles**	12	4.1
Peso bajo al nacer (<2500 gr)	128	43.8
Prematuro (< 37 SDG)	141	48.3
Muerte fetal	94	32.2
Muerte neonatal	93	31.9

* Caso confirmado mediante FTA-ABS

** Caso compatible: una prueba (+) a VDRL/RPR

CUADRO 2
Comparativo de Características Seleccionadas de los Sujetos de Estudio, Según su Estatus de Infección Treponémica Congénita. 2008

Variable	Casos (n=21)		No. casos n=292		Valor de p ^{2/}
	Media	DE ^{1/}	Media	DE ^{1/}	
Semanas de gestación	34.3	6.0	37.5	4.1	0.017*
Peso al nacer (gr)	2417.4	1255.9	3105.7	872.1	0.014*
Edad materna (años)	22.7	5.0	23.3	6.3	0.658
Inicio materno de vida sexual activa	16.2	1.8	17.3	2.8	0.075
No. de parejas sexuales (madre)	2.0	1.0	1.7	1.2	0.229
Gestaciones	3.1	1.4	2.3	1.5	0.013*
Periodo intergenésico	2.2	0.9	3.0	1.1	0.0007*

1/ Desviación estándar.

2/ Diferencia de medias, basado en una prueba de T para dos muestras independientes.

* Estadísticamente significativo al 95% de confianza.

Quando analizamos las cinco variables (diabetes mellitus, infección de vías urinarias durante la gestación, tabaquismo materno, consumo materno de bebidas alcohólicas y atención prenatal) potencialmente asociadas al riesgo de SC, únicamente apreciamos una diferencia significativa en el cuidado prenatal ($p=0.0042$) pues 71.4% de las madres de los niños con SC no tuvieron un control prenatal adecuado, una proporción superior al de niños sin infección treponémica congénita (60.6%). En el resto de las variables no se apreciaron diferencias significativas (datos no mostrados). Esta diferencia fue corroborada al estimar la razón de momios, pues allí se observó que los recién nacidos cuyas madres no tuvieron un control prenatal adecuado presentaron 3.7 [IC 95% (1.27, 10.82)] veces más riesgo de presentar SC, en tanto si ese control fue irregular (es decir, que fue referido de manera verbal

ⁱⁱFluorescent Treponemal Antibody Absorbed Test.

pero sin evidencia documentada en los registros médicos), el riesgo se incrementó cinco veces [RM=5.43, IC95% (1.64, 17.98)], respecto al grupo de referencia (Cuadro 3).

Un hecho relevante es que en 51.6% (154) de los sujetos investigados y en 51% (152) de las madres estudiadas no se solicitó ninguna prueba de tamizaje para la identificación de infección treponémica. Adicionalmente a 39 de 94 mortinatos registrados no se les tamizó. Por otro lado, de los 75 pacientes que nacieron prematuramente, 89% (67) no contaban con pruebas de tamizaje para sífilis, y de las 92 defunciones neonatales, a 84 (91.3%) no se les realizó VDRL o RPR, aunque 2 muertes fueron atribuidas directamente a sífilis congénita.

CUADRO 3
Análisis Bivariado de la Relación de la Sífilis
Congénita y Variables Seleccionadas, 2008

Variable	Error estándar	RMc ^{1/}	IC95%
Infección de vías urinarias (1=Si)	0.533	1.06	(0.37, 3.01)
Tabaquismo materno (1=Si)	0.836	3.80	(0.74, 19.59)
Consumo de alcohol (1=Si)	0.837	3.73	(0.72, 19.21)
Dos o más parejas sexuales (1=Si)	0.457	1.73	(0.71, 4.25)
Diabetes mellitus (1=Si)	0.978	0.66	(0.03, 11.81)
Control prenatal adecuado (1=Si)			
Control prenatal inadecuado ^{2/}	0.547	3.70	(1.27, 10.82)
Control prenatal irregular ^{3/}	0.611	5.43	(1.64, 17.98)

1/ Razón de momios sin ajustar.

2/ Sin evidencia de al menos 3 consultas prenatales, tamiz con VDRL/RPR ni suministro de ácido fólico y hierro.

3/ Se refirió control prenatal pero sin evidencia en registros médicos.

DISCUSIÓN

La prevalencia de SC que identificamos en nuestro estudio fue de 3.1%, con nueve casos confirmados, aunque sólo tres de estos pacientes tuvieron alguna manifestación clínica de la enfermedad. Aunque la prevalencia es superior a la de otros estudios en América Latina¹¹ nuestra muestra es pequeña y es posible que no represente la magnitud real del padecimiento, ni su efecto sobre los EPA, particularmente porque sólo se tamizó a una de cada 2 mujeres y recién nacidos. No intentamos hacer una especulación más allá de lo observado, pero al correlacionar la baja tasa de tamizaje con VDRL/RPR, es posible suponer que la verdadera incidencia de la SC puede estar subestimada.

Para solventar este potencial subregistro, es recomendable que en estudios futuros semejantes al nuestro, se considere como casos de SC a los recién nacidos con EPA en los que se documente la presencia de algún factor de riesgo materno (p.e. falta de control prenatal, prueba de RPR o VDRL posterior a la semana 28 de gestación, la falta de seguro médico, entre otros), tal

como ha sido sugerido²³. Esto puede ser importante porque en México se ha documentado que la serorreactividad treponémica en adultos es de 3.1%¹⁵, lo que implica que la proporción de embarazos que producirían un EPA sería inferior al 5%. No obstante esto, nuestro estudio identificó 477 EPA, es decir, 5.9% de todos los eventos obstétricos (7,835) atendidos en el sitio de estudio durante el año 2008, presentaron algún EPA.

Se reconoce que los EPA son causa frecuente de morbilidad y mortalidad perinatal en diversas partes del mundo^{2,24-25}. No obstante, su incidencia es poco vinculada a infección sifilítica materna probablemente porque hay bajas tasas de tamizaje en una proporción importante de embarazadas que reciben atención obstétrica. En nuestro estudio solamente a una de cada dos embarazadas se les solicitó VDRL o RPR, una cifra muy inferior a la documentada en regiones con elevada incidencia de sífilis²⁶, aunque superior a lo reportado en Bolivia, un país con comportamiento semejante al de México¹¹.

Los EPA más frecuentes que identificamos fueron en primer lugar a la prematuridad (48.3%) y en seguida, el BPN (43.8%). En los casos con infección treponémica que fallecieron en el periodo neonatal, la prematuridad, ocurrió en 9.1% de los pacientes, el peso bajo al nacimiento se apreció en 22.7% de los casos, ambas cifras son superiores a lo reportado por Watson² en un estudio (12% y 8.2% respectivamente) y sepsis neonatal en un tercio de las muertes. Esto parece importante porque se reconoce que la infección sifilítica materna es una de las causas de sepsis neonatal que puede culminar con la muerte del producto²⁷ y provocar productos prematuros²⁸, aunque también se acepta que es difícil estimar su papel como causa directa de la defunción en escenarios con bajo tamizaje prenatal. Nuestro estudio no pudo demostrar que la infección treponémica materna está asociada con la prematuridad y el BPN, pero esto no implica que dicha relación no exista, sino que es probable que tal ausencia de asociación se deba al hecho de la baja proporción de mujeres tamizadas, lo que pudo ocultar la verdadera prevalencia de exposición (sífilis materna). Igual de importante es que a una proporción considerable (41.1%) de los niños que tuvieron un EPA tampoco se les realizó ninguna determinación sérica de infección treponémica, ni indirecta (VDRL/RPR) ni directa (ELISA). Esto provocó un sesgo de selección que probablemente obró negativamente para demostrar la asociación, pero la potencial implicación médica sobre estos y otros EPA es reconocida, pues se acepta por ejemplo que en el caso de los mortinatos hay una asociación significativa con la sífilis materna²⁹.

La omisión del tamizaje y su posible efecto sobre el manejo y seguimiento de las madres que tienen factores de riesgo de infección sifilítica no es justificable, pues desde hace décadas se acepta que el tamizaje con RPR o

VDRL es una estrategia de elevado costo-beneficio médico y que no es conveniente ignorar o subestimar su importancia como herramienta diagnóstica de infección sifilítica materna y congénita^{2,30}, aunque para ello es necesario que se utilicen enfoques conceptuales novedosos, como la evaluación multinivel³¹, especialmente si no hay un uso extendido de pruebas confirmatorias como FTA-ABS o Western-Blot o técnicas de mayor sensibilidad como ELISA³²⁻³³. En México, el tamizaje de sífilis en mujeres embarazadas es una recomendación normada³⁴ y se establece que ninguna mujer en posparto puede egresarse sin la realización de un estudio de VDRL/RPR.

El diseño de nuestro estudio no puede probar relaciones causales, pero un hallazgo importante es que la falta de control prenatal es un factor de riesgo para la SC, pues incrementó el riesgo 3.7 veces cuando no fue adecuado y 5.4 veces cuando no fue posible documentarlo en algún registro médico. Adicionalmente, como pudimos documentar en nuestro estudio, al menos 35% de las mujeres estudiadas no acudió a ninguna consulta prenatal, una cifra similar a otros reportes (34%)³⁵. Se acepta en general, que la eliminación de la SC no es factible de conseguirse mediante programas verticales dirigidos exclusivamente al control de la infección, sino a través de

estrategias integrales que mejoren la atención prenatal y perinatal, tanto de las madres como sus productos⁶ y que entre otras acciones, incorporen un adecuado número de trabajadores de la salud debidamente capacitados, mejorar los recursos diagnósticos y los sistemas de registro de casos, involucrar a la comunidad e incorporar el tema en la agenda de prioridades sanitarias³⁶.

En conclusión, el diagnóstico y tratamiento oportunos de la sífilis materna es esencial para reducir la incidencia de la sífilis congénita, pues se acepta que existe una elevada tasa de transmisión al producto, incluso cuando las madres con infección sifilítica reciben tratamiento en las primeras etapas del embarazo puede prevenir la SC. Dos estrategias que deben fortalecerse para reducir la incidencia de la infección treponémica tanto en la madre como en sus productos son el tamizaje con VDRL o RPR antes, durante y después del evento obstétrico, y mejorar las tasas de control prenatal. Ante la emergencia del problema, es pertinente que todo hijo nacido de una madre seropositiva sea considerado como expuesto a la infección sifilítica y sea incluido en un protocolo especial de estudio hasta descartarla totalmente, particularmente ante la evidencia de un incremento global^{1,19} y regional¹⁶ del padecimiento.

REFERENCIAS

- 1.- Walker DG, Walker GJA. Prevention of congenital syphilis – time for action. *Bull World Health Org* 2004; 82 (6): 401-2.
- 2.- Watson-Jones D, Weiss HA, Changalucha JM, Todd J, Gumodoka B, Bulmer J, Balira R et al. Adverse birth outcomes in United Republic of Tanzania –impact and prevention of maternal risk factors. *Bull World Health Org* 2007; 85: 9-18.
- 3.- Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, Lissauer T, Connor N, Webster JP, Ratcliffe L. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. *BMJ* 1998; 317: 1617-20.
- 4.- Temmerman M, Gichangi P, Fonck K, Apers L, Claeys P, Van Renterghem V et al. Effect of a syphilis control programme on pregnancy outcome in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Inf* 2000; 76: 117-21.
- 5.- Watson-Jones D, Changalucha JM, Gumodoka B, Weiss HA, Rusizoka M, Ndeki L et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 2002; 186: 940-7.
- 6.- Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Org*; 2004; 82: 402-9.
- 7.- Dobson S. Congenital syphilis resurgent. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549: 35-40.
- 8.- Hossain M, Broutet N, Hawkes S. The elimination of congenital syphilis: a comparison of the proposed world health organization action plan for the elimination of congenital syphilis with existing national maternal and congenital syphilis policies. *Sex Transm Dis* 2007; 34 (7): S22-S30.
- 9.- Schmid G, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2007; 34 (7): S5-S10.
- 10.- Deperthes BD, Meheus A, O'Reilly K, Broutet N. Maternal and congenital syphilis programmes; case studies in Bolivia, Kenya and South Africa. *Bull World Health Org* 2004; 82 (6): 410-6.
- 11.- Revollo R, Tinajeros M, Hilari C, García SG, Zegarra L, Díaz-Olavarrieta C, Conde-González CJ. Sífilis materna congénita en cuatro provincias de Bolivia. *Salud Pública Mex* 2007; 49: 422-8.
- 12.- Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives saved tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health* 2011; 11 (suppl 3):

S9. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/S3/S9>.

- 13.- Juárez-Figueroa LA, Meléndez-Betancourt LA, Conde-González CJ. Hallazgo de sífilis a término del embarazo en mujeres de Cuernavaca, Morelos. *Rev InvClin* 2001; 53 (4): 375-7.
- 14.- Noyola DE, Malacara-Alfaro O, Lima-Rogel V, Torres-Montes A. Seroprevalencia de sífilis en mujeres embarazadas en San Luis Potosí. *Salud Pública Mex*, 2006, 48: 151-4.
- 15.- Conde-González CJ, Valdespino JL, Juárez-Figueroa JL, Palma O, Olamendi-Portugal M, Olaiz-Fernández G, Sepúlveda-Amor J. Prevalencia de anticuerpos antitreponémicos y características sociodemográficas de la población Mexicana adulta en el año 2000. *SaludPúblicaMex* 2007; 49 Suppl 3: S412-S420.
- 16.- Álvarez-Hernández G, Salazar-Arriola S, Bocanegra-Luna CS. Guía Diagnóstico y manejo de la sífilis en el embarazo y prevención de la sífilis congénita. 1ª Ed. Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora. 2012. Pp 7.
- 17.- Singh A, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiological, and some biologic features. *ClinMicrobiol Rev* 1999; 12 (2): 187-209.
- 18.- Doroshenko A, Sherrard J, Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *Int J STD & AIDS* 2006; 17: 221-8.
- 19.- Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *ArchDisChild* 2008; 93: 105-9.
- 20.- Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Org* 2004; 82: 433-8.
- 21.- Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Informe Anual, 2008. Dirección General de Servicios de Salud a la Comunidad. 2009.
- 22.- Consejo Nacional de Población. Proyecciones de población por localidad 2005-2050. Disponible en línea en: <http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Municipales> (Octubre 5, 2012).
- 23.- Salakhov E, Tikhonova L, Southwick K, Shakarishvili A, Ryan C, Hills S. Congenital syphilis in Russia: the value of counting epidemiologic cases and clinical cases. *Sexually Transmitted Dis* 2004; 31 (2): 127-32.
- 24.- Walker DG, Walker GJA. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 432-6.
- 25.- Valderrama J, Zacarías F, Mazin R. Sífilis materna y sífilis congénita en América Latina: un problema grave de solución sencilla. *Rev PanamSaludPublica* 2004; 13: 211-7.
- 26.- Trepka MJ, Bloom SA, Zhang G, Kim S, Nobles RE. Inadequate syphilis screening among women with prenatal care in a community with a high syphilis incidence. *Sex Transm Dis* 2006; 33 (5): DOI: 10.1097/01.olq.0000216032.52731.ea
- 27.- Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *ClinPerinatol* 2005; 32: 523-59.
- 28.- Tridapalli E, Capretti MG, Sambri V, Marangoni A, Moroni A, D'Antuono A et al. Prenatal syphilis infection is a possible cause of preterm delivery among immigrant women from Eastern Europe. *Sex TransmInf* 2007; 83: 102-5.
- 29.- Gust DA, Levine WC, St. Louis ME, Braxton J, Berman SM. Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatr* 2002; 109; e79. DOI: 10.154/peds.109.5.e79.
- 30.- Welch J. Antenatal screening for syphilis: still important in preventing disease. *BMJ* 1998; 317: 1605-6.
- 31.- Hawkes S, Miller S, Reichenbach L, Nayyar A, Buse K. Antenatal syphilis control: people, programmes, policies, and politics. *Bull World Health Org* 2004; 82: 417-23.
- 32.- Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Org* 2004; 82: 439-46.
- 33.- McMillan A, Young H. Qualitative and quantitative aspects of the serological diagnosis of early syphilis. *Int J STD & AIDS* 2008; 19: 620-4.
- 34.- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2002, Para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. México. Diario Oficial de la Federación: 11 de Mayo de 2001.
- 35.- Taylor MM, Mickey T, Browne K, Kenney K, England B, Blasini-Alcivar L. Opportunities for prevention of congenital syphilis in Maricopa County, Arizona. *Sex Transm Dis* 2008; 35 (4): 341-3.
- 36.- Gloyd S, Montoya P, Floriano F, CorreiaChadreck M, Pfeiffer J, Gimbel-Sherr K. Scaling up antenatal syphilis screening in Mozambique: transforming policy to action. *Sexually Transmitted Dis* 2007; 34 (7): S31-S36.