

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **50**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

El diagnóstico de laboratorio de la sífilis

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

El diagnóstico de laboratorio de la sífilis

Palabras clave: *Treponema pallidum*, sífilis, diagnóstico, serología, SIDA.

Key words: *Treponema pallidum*, syphilis, diagnosis, serology, AIDS.

Recibido: 23/11/02
Aceptado: 19/12/02

Teodoro Carrada Bravo*

* Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:
Teodoro Carrada Bravo
Av. Reforma No. 702, Fraccionamiento Gámez
C.P. 36670, Irapuato, Guanajuato, México.
E-mail: teocamx@yahoo.es
teocamx@hotmail.com

82

Resumen

La sífilis es una enfermedad sistémica causada por *Treponema pallidum*. En las fases tempranas de la infección los métodos de laboratorio de elección son la microscopia de campo oscuro y la tinción directa con inmunofluorescencia de las espiroquetas. Hay dos métodos de titulación sérica de los anticuerpos: los no-treponémicos como la prueba de floculación del *Venereal Diseases Research Laboratory* (VDRL) y los métodos treponémicos más específicos como el de absorción de anticuerpos fluorescentes (FTA-ABS); los primeros son rápidos, baratos y convenientes para examinar un gran número de sueros, o como indicadores de la actividad clínica de la sífilis. El uso principal de las pruebas treponémicas es confirmar los resultados de una prueba no-treponémica (reagina) positiva. *T. pallidum* no ha podido ser cultivado *in vitro* y la inoculación del conejo es el único medio disponible para aislar este microorganismo. Epidemiológicamente, se ha demostrado una fuerte asociación entre la infección por VIH y las úlceras sifilíticas genitales. La sífilis en los pacientes coinfectados con VIH suele manifestarse por lesiones cutáneas malignas de evolución tórpida, mayor grado de ataque multiorgánico y predisposición significativa a desarrollar neurolúes y uveítis; aproximadamente 11% de los enfermos sifilíticos puede tener reacciones serológicas falsas-positivas.

Summary

Syphilis is a systemic disease caused by *Treponema pallidum*. In the infection earliest stages the darkfield examination or immunofluorescent direct staining of spirochetes are the quickest laboratory methods. Two different types of seric antibodies can be measured: the nontreponemal Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test and the specific treponemal tests such as the fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS), the former is rapid, inexpensive and convenient for screening large number of sera and as indicator of clinical disease activity. The principal use of the treponemal test is to verify a positive nontreponemal (reagin) test result. Because *T. pallidum* cannot be cultivated on artificial media, inoculation in rabbits is the only mean available to isolate the organism. There is strong epidemiologic association between HIV infection and genital syphilitic ulcer. Syphilis in HIV-infected patients often manifest with a more protracted and malignant course, greater organs involvement, and a significant predisposition to develop neurosyphilis and uveitis. As many as 11% of HIV-infected syphilitic patients have a biological false-positive serology.

Definición. La sífilis o lúes es una infección sistémica crónica producida por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, se transmite generalmente por contacto sexual y se caracteriza por episodios de enfermedad activa interrumpidos por periodos de latencia. Tras un periodo de incubación promedio de tres semanas, aparece una lesión primaria o chancro duro que con frecuencia se acompaña de adenopatía linfática regional. En la fase bacteriémica secundaria, aparecen las lesiones mucocutáneas simétricas y adenopatía linfática generalizada, se continúa con un periodo de latencia de infección subclínica que dura muchos años. En aproximadamente la tercera parte de los casos no tratados, se desarrolla la fase terciaria que se ha caracterizado por lesiones mucocutáneas, musculoesqueléticas o parenquimatosas de carácter destructivo, aortitis o afección sintomática del sistema nervioso central (SNC) (figura 1).¹⁻⁴

El agente causal. El género *Treponema* comprende ciertas bacterias frágiles y móviles: *T. pallidum* subespecie *pallidum* —en adelante *T. pallidum*— causa la sífilis venérea; el *T. pallidum* subespecie *endemicum* produce la sífilis endémica o bejel, y *Treponema carateum* que origina el mal del pinto. Otras especies de *Treponema* se encuentran en la cavidad bucal, la mucosa genital y el aparato gastrointestinal del ser humano y no se ha demostrado que tengan capacidad patógena, pero estas espiroquetas pueden confundirse con *T. pallidum* en el examen de campo oscuro. Riviere y colaboradores han descrito un nuevo treponema antigénicamente muy relacionado con *T. pallidum*, que se asocia de manera significativa con periodontitis y gingivitis ulcerativa necrotizante aguda, aunque su papel etiológico en estas enfermedades de las encías es todavía incierto.^{5,6}

T. pallidum es un microorganismo fino y delicado, presenta entre 6 y 14 espirales con los extremos afilados, y tiene entre 6 y 15 μm de longitud con 0.2 μm de anchura (figura 2). El citoplasma está rodeado por una membrana citoplásmica trilaminar, a su vez, está circundada por otra delgada capa de pep-

tidoglucanos que proporciona una cierta rigidez estructural. Esta capa está revestida por una membrana externa rica en lípidos y contiene una cantidad relativamente escasa de proteínas integrales de membrana, aunque recientemente se ha descrito una molécula de superficie del tipo porina. En el espacio que queda entre la pared celular interna y la membrana externa hay seis endoflagelos que rodean al cuerpo celular y pueden ser los elementos responsables de la motilidad (figura 3). Ninguno de los treponemas patógenos ha podido ser cultivado *in vitro* en cantidades suficientes, y tampoco se han observado entre ellos diferencias convincentes desde el punto de vista genético, morfológico, serológico o metabólico. Se diferencian principalmente por el síndrome clínico que causan. El único huésped natural conocido de *T. pallidum* es el ser humano y puede infectar a muchos mamíferos, pero sólo presentan lesiones sífilicas las personas, los primates superiores y algunos otros animales de laboratorio. Las cepas virulentas de *T. pallidum* crecen y se pueden mantener en el conejo (figura 4).⁷

Aunque se ha logrado mantener treponemas no patógenos, como la cepa Reiter en medios artificiales, el *T. pallidum* no ha podido ser cultivado *in vitro*. Tradicionalmente se le considera anaerobio, y para su supervivencia necesita humedad suficiente y la presencia de tejidos. Se ha demostrado que el *T. pallidum* virulento consume oxígeno a un ritmo similar al de las espiroquetas aerobias conocidas; es posible que para su crecimiento y reproducción sea necesaria la presencia de oxígeno.⁸

La especie *T. pallidum* es destruida fácilmente por diversos agentes físicos y químicos, como el calor, la desecación y desinfectantes suaves, por ejemplo, el simple lavado con agua y jabón. El bismuto, los arsenicales trivalentes y los compuestos mercuriales inmovilizan dicho organismo con rapidez. La penicilina tiene un efecto espiroquetocida, por esta razón se ha usado exitosamente en el tratamiento de los enfermos sífilíticos.^{9,10}

Patogenia de la sífilis. *T. pallidum* atraviesa rápidamente las mucosas intactas y las raspaduras

microscópicas de la piel y, al cabo de unas pocas horas, alcanza los vasos linfáticos y la sangre, causando infección sistémica y focos metastásicos, mucho antes de que aparezca la lesión primaria. La sangre de un paciente con sífilis inicial o en fase de incubación tiene capacidad infecciosa. Se ha calculado que el tiempo de generación de *T. pallidum* durante la fase inicial activa de la enfermedad es de 30 a 33 horas *in vivo*. El periodo de incubación de la sífilis es inversamente proporcional al número de microorganismos inoculados. La concentración de treponemas alcanza una cifra mínima de 10^7 por gramo de tejidos antes de la aparición de una lesión clínica. La infección experimental de conejos o personas con unos pocos treponemas provoca la aparición de una lesión cutánea ulcerosa (figuras 5 y 6), discernible al cabo de varias semanas, aunque las alteraciones histopatológicas son evidentes antes. Por el contrario, la inyección intradérmica de 10^6 microorganismo determina habitualmente la aparición de una lesión al cabo de 72 horas. Mediante la inyección intradérmica de dosis gradualmente mayores de *T. pallidum* en un grupo de ocho voluntarios, se calculó que 50% de la dosis infecciosa eran 57 microorganismos. La mediana del periodo de incubación en el ser humano, de aproximadamente 21 días, indica que la enfermedad adquirida de forma natural se produce con un inóculo promedio de 500 a 1,000 microorganismos infecciosos. El periodo de incubación, desde la inoculación hasta que la lesión primaria es manifiesta, no suele ser mayor de seis semanas. El tratamiento subcurativo durante el periodo de incubación puede retrasar la aparición de la lesión primaria, pero no se sabe si este tipo de tratamiento reduce la probabilidad de que aparezca la enfermedad sintomática.^{4,11,12}

El chancro duro aparece en el punto de inoculación, persiste generalmente durante dos a seis semanas y después se cura de manera espontánea. En el estudio anatomopatológico de las lesiones primarias se ha observado infiltración perivascular por linfocitos, incluyendo células CD8+ y CD4+,

células plasmáticas y macrófagos, con proliferación de las células endoteliales capilares y obliteración posterior de las luces de los vasos sanguíneos más pequeños. Las células CD4+ muestran un perfil de citocinas de tipo TH1 congruente con la activación de macrófagos, en este momento, se ha podido demostrar la presencia histológica de *T. pallidum* en el interior del chancro, en los espacios que quedan entre las células epiteliales, en las invaginaciones o fagosomas de las células epiteliales, fibroblastos, células plasmáticas y células endoteliales de los capilares, en el interior de vasos linfáticos, en los ganglios linfáticos regionales (figura 9). En última instancia, la fagocitosis de microorganismos por parte de macrófagos activados induce la resolución espontánea del chancro.^{13,14}

Las manifestaciones generalizadas parenquimatosas, constitucionales y mucocutáneas de la sífilis secundaria aparecen a las seis u ocho semanas de la curación del chancro (figuras 10 y 11), aunque 15% de los pacientes con sífilis secundaria muestra un chancro persistente o en fase de curación. En otros enfermos, las lesiones secundarias pueden aparecer varios meses después de que el chancro se ha curado (figuras 12 y 13), y algunos otros pueden alcanzar la fase de latencia sin haber presentado previamente lesiones de la fase secundaria. Las características histopatológicas de las lesiones cutáneas maculopapulosas secundarias son hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en la dermis papilar y presencia de polimorfonucleares en la dermis superficial y de infiltración perivascular por monolitos, células plasmáticas y linfocitos en la dermis más profunda. Los treponemas pueden demostrarse en muchos tejidos, como el humor acuoso del ojo y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La invasión del SCN por *T. pallidum* se produce durante las primeras semanas o meses de la infección, las alteraciones en el LCR se demuestran hasta en 40% de los pacientes durante la fase secundaria. La hepatitis clínica y la glomerulonefritis membranosa con depósito de inmunocomplejos son manifesta-

ciones relativamente infrecuentes, pero bien establecidas de la sífilis precoz. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes con sífilis secundaria presenta linfadenopatía generalizada no dolorosa. La paradójica aparición de manifestaciones secundarias a pesar de la presencia de títulos elevados de anticuerpos, incluidos los anticuerpos de inmovilización frente a *T. pallidum*, no ha sido explicada. Las lesiones secundarias remiten al cabo de dos a seis semanas y la infección entra en la fase de latencia, que sólo se puede diagnosticar mediante pruebas serológicas.

En la era anterior a los antibióticos, hasta 25% de los pacientes no tratados presentaba una o más recidivas mucocutáneas generalizadas o localizadas durante los primeros dos a cuatro años tras la infección. Debido a que 50% de estas recidivas infecciosas se producen durante el primer año, es trascendental lograr la identificación y el estudio epidemiológico de los contactos sexuales del paciente sífilítico que tengan menos de un año de haber ocurrido. En la actualidad, es rara la erupción cutánea recurrente generalizada.^{13,14}

De igual forma, la tercera parte de los pacientes con sífilis latente no tratada padecían clínicamente la sífilis terciaria: hoy día, los tratamientos específicos y coincidentes de la sífilis precoz y latente han eliminado casi todos los casos de sífilis terciaria, excepto los casos esporádicos de neurosífilis en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el pasado, el tipo más frecuente de sífilis terciaria era el goma sífilítico, y representaba una lesión granulomatosa benigna (*figura 14*); actualmente, los gomas no son frecuentes. Las lesiones terciarias están producidas por endarteritis obliterativa de los vasos de pequeño calibre, con afectación habitual de los *vasa vasorum* de la aorta ascendente y, con menos frecuencia, de la vasculatura del SNC. La afectación asintomática del SNC es demostrable hasta en 25% de los pacientes con sífilis terciaria.¹⁵⁻²⁰

La evolución de la sífilis no tratada se estudió retrospectivamente en un grupo de casi 2,000 pa-

cientes con sífilis primaria y secundaria diagnosticada clínicamente, en el famoso estudio de Oslo, 1891 a 1951;^{21,23} prospectivamente también en 431 hombres de raza negra con sífilis latente seropositiva de tres o más años de duración, en el estudio de Tuskegee, 1932 a 1972,²⁴⁻²⁷ y retrospectivamente en la revisión de 198 autopsias de pacientes con sífilis no tratada en la investigación Rosahn, 1917 a 1942.^{28,29}

En el estudio de Oslo, 24% de los pacientes presentó lesiones secundarias recidivantes al cabo de cuatro años y 28% tuvo una o más manifestaciones de sífilis terciaria. La sífilis cardiovascular, incluida la aortitis, se diagnosticó en 10% de los enfermos, ninguno de los cuales se había infectado antes de los 15 años de edad; 7% de los pacientes presentó neurosífilis sintomática y 16% experimentó sífilis terciaria con gomas en la piel, las mucosas o el sistema esquelético. La sífilis fue la causa principal de muerte en 15% de los varones y en 8% de las mujeres. Se comprobó la existencia de sífilis cardiovascular en 35% de los hombres y en 22% de las mujeres en quienes se realizó la autopsia (*figura 15*). En general, las complicaciones tardías graves fueron casi dos veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres.²³

En el estudio Tuskegee se confirmó que la tasa de mortalidad en los hombres de raza negra con sífilis, de 25 a 50 años de edad, era 17% mayor que en las personas no infectadas; 30% de todas las muertes fue debido a sífilis cardiovascular o del SNC. Los problemas éticos que planteó este estudio, iniciado en la era preantibiótica y continuado durante los primeros años del decenio de los setenta, ejercieron influencia en el establecimiento de las normas actuales para la experimentación médica con seres humanos, y la historia de este estudio podría explicar el rechazo de los afroamericanos a participar en la investigación clínica. Con mucho, el factor más importante en el incremento de la mortalidad fueron las lesiones cardiovasculares, se observaron signos anatómicos de aortitis en 40 a 60% de los pacientes sífilíticos autopsia-

dos, y sólo 15% en los sujetos de control; mientras que la sífilis del SNC sólo se observó en 4% (figura 16). La frecuencia de hipertensión también fue mayor en las personas infectadas.^{30,31} En ambos estudios se demostró que la tercera parte de los pacientes no tratados presentaron alteraciones clínicas o anatomopatológicas de sífilis terciaria, 25% fallecieron como resultado directo de la sífilis tardía, y hubo un exceso de mortalidad no atribuible directamente a la sífilis terciaria.³²

La característica histológica más notable de la reacción que el hospedador humano produce ante la presencia de *T. pallidum* consiste en alteraciones vasculares, de endarteritis y periarteritis. La primera se manifiesta como dilatación capilar con hinchazón y proliferación de las células endoteliales, y disminución del calibre de la luz del vaso. La proliferación de la adventicia y la formación de manguitos inflamatorios perivasculares de monocitos, células plasmáticas y linfocitos. Al curar el proceso, se genera la proliferación fibroblástica que a su vez provoca fibrosis y cicatrización. La sífilis puede también originar infiltrado granulomatoso y tuberculoide con necrosis caseosa. La especie humana no posee inmunidad natural frente a la sífilis; sin embargo, después de una infección por *T. pallidum*, se produce una respuesta inmunitaria humoral y celular, pero no se conocen con exactitud los mecanismos inmunológicos que influyen sobre el curso natural de la enfermedad.³³⁻³⁸

Pruebas de laboratorio. El examen microscópico en campo oscuro es esencial para evaluar las lesiones cutáneas húmedas como el chancro de la sífilis primaria o los condilomas planos de la sífilis secundaria. La superficie de la lesión ulcerada debe limpiarse con suero salino y se raspa suavemente con una gasa seca, con cuidado para no inducir hemorragia. Se exprime la lesión para que expulse un trasudado seroso y se coloca una gota del mismo en la superficie de un portaobjetos. Si fuera necesario, puede mezclarse una gota de suero salino, sin aditivos de tipo bacteriostático, con el trasudado; la preparación se cubre con un cubreobjetos y se exami-

na de manera inmediata para observar la presencia de *T. pallidum* con técnica de campo oscuro o de contraste de fase, por parte de un bacteriólogo experto. La identificación de un único microorganismo móvil característico, efectuada por un observador experimentado, es suficiente para el diagnóstico. No se recomienda el estudio de las lesiones bu-

Manifestaciones principales de la sífilis no tratada	
Estadio	Patología
Primaria	Chancro duro Adenopatía satélite
↓	
Secundaria	Exantema maculopapular simétrico Lesiones palmo-plantares Condilomas planos Placas mucosas Adenopatías no supurativas Alopecia areata
↓	
Latente	No sintomática/Serología positiva
↓	
Terciaria	Neurosífilis Meningovascular Parálisis general Tabes dorsal Aortitis Aneurisma sacular Insuficiencia aórtica Estenosis de las coronarias Gomas destructoras Piel, huesos, hígado y otros órganos
↓	
Congénita	Abortos tardíos o mortinatos Lactantes Osteocondritis Exantema vesicular Periostitis Fibrosis hepática y pulmonar Escolares Queratitis intersticial Dientes de Hutchinson Sordera del octavo par

Fuente: Carrada-Bravo T. Modificado de citas 1, 14 y 22.

Figura 1. La sífilis temprana no tratada, primaria y secundaria, es por definición contagiosa, pero la fase terciaria o tardía no es transmisible, aunque con técnicas de investigación molecular puede demostrarse *T. pallidum* dentro de los gomas del encéfalo y de la piel.

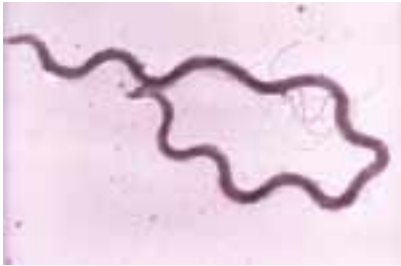


Figura 2. Endoflagelos característicos de la bacteria. Microscopia de barrido (x 10,000). Observación del autor.



Figura 3. Corte ultrafino de *T. pallidum* var *pallidum*. En la porción inferior y cortado longitudinalmente, se demuestra la pared celular interna y la membrana lipídica externa. En el corte transversal (arriba derecha) se ven tres de los seis endoflagelos típicos del género *Treponema*. Observación del autor.



Figura 4. Esta microfotografía muestra a *T. pallidum* adherido sobre una célula testicular de conejo, por uno de sus extremos. Microscopia de barrido (x 10,000). Cortesía del Dr. D. M. Musher, Universidad de Texas, EUA.



Figura 5. Chancro duro, indoloro, de base limpia, borde levantado y acartonado del pene (flechas), observado en un varón de 33 años. Seis semanas antes tuvo contacto sexual con una sexoservidora. Observación del autor.



Figura 6. La sexoservidora, quien contagió al paciente de la figura 5, tenía una lesión sífilítica ulcerosa cervicouterina de 3.5 cm de diámetro y era también positiva al virus de la inmunodeficiencia humana. Observación del autor.



Figura 7. Corte histológico de la microbiopsia obtenida del caso de la figura 5. Se observa pérdida de la epidermis, y en la dermis hay endarteritis y periarteritis (flechas) y un exudado inflamatorio de linfocitos, plasmocitos y macrófagos. Tinción HE (x 400). Observación del autor.



Figura 8. Biopsia de un chancro duro teñida con sales de plata. Se demuestra la presencia de las espiroquetas teñidas de color negro (flechas) que midieron de 6 a 15 μ m de longitud por 0.1 a 0.2 de espesor, y espirales espaciadas regularmente. Tinción de Levaditi modificada (x 1,000).

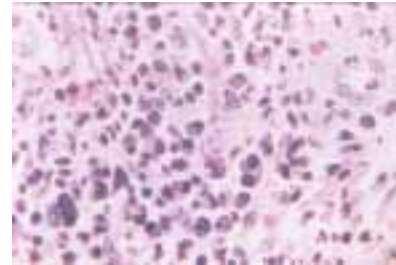


Figura 9. Corte histológico de un chancro duro. Esta foto, a mayor aumento, demuestra la intensidad de la respuesta inflamatoria, el endotelio edematoso y la presencia de finas bandas eosinofílicas de tejido fibroso. Tinción HE (x 1,000). Observación del autor.



Figura 10. La roséola sífilítica cursa sin comezón y es indicio de la sífilis secundaria observada en un cantinero promiscuo de 26 años de edad. La prueba VDRL resultó positiva a título de 1:64 y la hemaglutinación también positiva a título de 1:64. Observación del autor.



Figura 11. Las lesiones papuloescamosas palmoplantares son características de la sífilis secundaria. Mismo paciente de la figura 10. Observación del autor.



Figura 12. Condilomas planos, lesión papulosa de color blanco grisáceo, ancha y aplanada, de la región genitoanal húmeda y con mal olor. Esta sexoservidora tuvo VDRL de 1:64 y la prueba de campo oscuro fue repetidamente positiva. Observación del autor.



Figura 13. Placas mucosas gingivolabiales de la sífilis secundaria. Esta mujer de 30 años tuvo VDRL de 1:32 y la prueba de inmunofluorescencia (FTA-ABS) fue de 1:64. Estas lesiones bucales húmedas son también contagiosas. Observación del autor.



Figura 14. Goma cutáneo sífilítico ulcerado (lesión terciaria) de la mano, observado en un paciente de 58 años. La prueba de inmunofluorescencia absorbida (FTA-ABS) fue positiva a título de 1:128.



Figura 15. Estudio *post mortem* de aortitis sífilítica con insuficiencia aórtica y estenosis del *ostium* coronario. Observación del Maestro Isaac Costero y del Dr. Raúl Contreras, del Instituto Nacional de Cardiología de México.

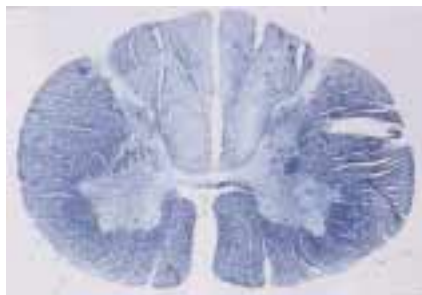


Figura 16. La tabes dorsal produce degeneración y desmielinización selectiva de los cordones posteriores de la médula espinal, la lesión se tiñó de color más pálido. Estudio *post mortem*, Hospital Juárez de México DF. Tinción de mielina (x 400). Foto por el autor.



Figura 17. Microscopia del exudado obtenido del chancro duro (figura 5), observación en campo oscuro. Las espiroquetas en forma de sacacorchos presentaban movimiento de traslación anteroposterior, y de rotación lenta-rápida. El treponema situado abajo a la derecha estaba flexionado en el segmento medio corporal. Compárese con el diámetro de los eritrocitos apelotonados (arriba derecha). Observación del autor.

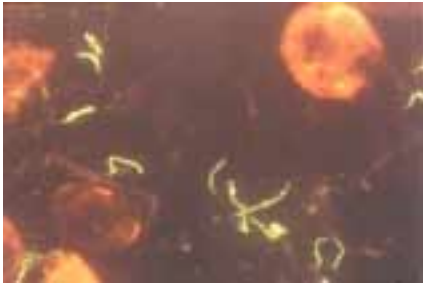


Figura 18. Frotis del exudado obtenido en un chancro duro (*figura 5*). Tinción directa con anticuerpos monoclonales fluorescentes específicos para *Treponema*. Observación del autor. Compárese con las imágenes de las *figuras 8 y 17* del mismo paciente.



Figura 19. Caso de sífilis congénita. Obsérvese la fascies característica de esta enfermedad. La madre era VDRL positiva 1:64 y la prueba FTA-ABS+ a título de 1:128. Este padecimiento no es infrecuente en México. Fotografía por el autor, Hospital de Pediatría de Inguarán, México DF.



Figura 20. Caso de sífilis papular maligna secundaria de distribución facial extendida, observada en un varón de 30 años, VIH positivo. Observación del autor. VDRL 1:64.



Figura 21. Las úlceras anales sífilíticas son la puerta de entrada rápida para el virus de la inmunodeficiencia humana. Paciente homosexual de 21 años VIH positivo, la prueba FTA-ABS positiva a título de 1:64.

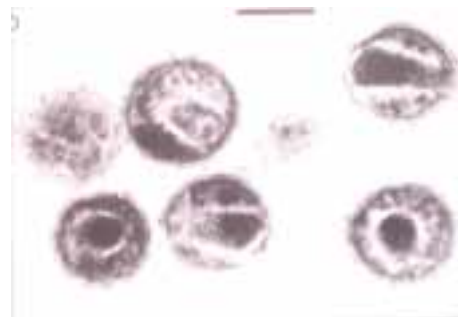


Figura 22. En el paciente homosexual de la *figura 21* se aisló una cepa del VIH-1. El retrovirus observado en un corte ultrafino tiene un nucléolo viral cónico característico, recubierto por un peplo externo con abundantes peplómeros de glicoproteína sobre la superficie externa de las partículas virales. Microscopía electrónica de transmisión. La barra equivale a 100 nm.



Figura 23. Caso de sífilis maligna con lesiones plantares necróticas y signos de vasculitis. La prueba de VDRL 1:64 y la FTA-ABS de 1:128. Este paciente de 28 años resultó ser VIH positivo con menos de 200 linfocitos CD4+/dL.

Cuadro I. Sensibilidad comparada de las pruebas serológicas en los pacientes sífilíticos no tratados.

Porcentaje medio de positividad (intervalo) en las distintas fases de la enfermedad [†]				
Prueba*	Primaria	Secundaria	Latente	Terciaria
VDRL	78 (74-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)
FTA-ABS	84 (70-100)	100	100	96
MHA-TP	76 (69-90)	100	100	96

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

† En estudios del CDC de Atlanta, Georgia, EUA.

Fuente: Modificado de Larsen y cols. (citas 10, 44).

cales y las úlceras anales con este método porque es difícil diferenciar *T. pallidum* de otras espiroquetas que puedan estar presentes. Una prueba negativa no excluye la posibilidad de sífilis, para lograr la visualización es necesario que en el exudado haya al menos 10^4 treponemas; el uso previo de antisépticos tópicos o del lavado realizado por el paciente pueden alterar los resultados. Idealmente, el examen en campo oscuro debe repetirse a los tres días antes de considerarlo negativo (figura 17).^{39,40}

Inmunofluorescencia directa. La mayor parte de los casos de sífilis se diagnostican en las consultas de médicos privados en las que no se dispone de los medios necesarios para la microscopia de campo oscuro; son necesarios métodos opcionales para la identificación de *T. pallidum* en el exudado. La prueba de anticuerpos fluorescentes directos a *T. pallidum* (DFA-TP), puede llevarse a cabo en laboratorios de referencia que utilizan un anticuerpo policlonal antitreponémico conjugado con fluoresceína para la detección de *T. pallidum* en frotis desecados, obtenidos de lesiones sospechosas. Un avance de esta técnica es el uso de un anticuerpo monoclonal específico para treponemas patógenos (figura 18). En la actualidad, está en evaluación la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *T. pallidum* y de otros patógenos genitales que causan úlceras.^{2,4}

Demostración del *T. pallidum* en tejido. Con frecuencia es necesario demostrar la presencia de

T. pallidum en tejido, cuando las características clínicas o anatomopatológicas sugieren el diagnóstico de sífilis. Aunque el microorganismo se puede observar en el tejido con las tinciones de plata apropiadas, este resultado debe ser interpretado con precaución debido a que es frecuente la presencia de factores que simulan *T. pallidum*. Los treponemas pueden diagnosticarse con mayor fiabilidad mediante métodos de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica con anticuerpos específicos mono o policlonales frente a *T. pallidum*.⁴¹

Pruebas serológicas para la sífilis. La profusión de pruebas serológicas para la sífilis ha causado confusión innecesaria. La infección sífilítica provoca la aparición de dos tipos de anticuerpos — anticuerpo antilípido “reagínico” y anticuerpo anti-treponémico específico— que puede cuantificarse mediante las pruebas no treponémicas y treponémicas, respectivamente. Ambas son positivas en las personas que presentan cualquier tipo de infección treponémica, incluidos el pian, la pinta y la sífilis endémica.^{42,43}

Los anticuerpos no treponémicos contienen IgG e IgM dirigidas frente a un complejo antigénico cardiolipina-lecitina-colesterol. El término *reagina* es poco afortunado porque los anticuerpos IgE implicados en fenómenos alérgicos también se denominan reaginas. Las pruebas no treponémicas para la sífilis son la RPR, que puede automatizarse (ART), la prueba del *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), y la prueba sérica con azul de toluidina sin calentar (TRUST), otras pruebas que se utilizan con menos frecuencia son la prueba sérica reagínica sin calentamiento (USR) y la prueba de detección de reaginas (RST), en todas ellas, los anticuerpos se detectan mediante la floculación microscópica (VDRL y USR), o macroscópica (RPR, TRUST y RST) de la suspensión antigénica. En la actualidad, se están evaluando métodos basados en la técnica ELISA (inmunoabsorción ligado a enzimas).^{17,44}

La prueba RPR es más cara que la VDRL, pero es más fácil de realizar y utiliza una cantidad menor de suero no calentado. Es el método de elec-

Cuadro II. Causas de falsos positivos en las pruebas serológicas no treponémicas para la sífilis.	
Causa	Incidencia de reacciones falsamente positivas, %*
Reacción falsamente positiva aguda (< 6 meses)	
Infección viral o vacunación reciente	1-2
Herpes genital	4-4
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	1-4
Infección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-2
Paludismo	11
Consumo de drogas por vía parenteral	20-25
Reacción falsamente positiva crónica (≥ 6 meses)	
Envejecimiento	9-11
Trastornos autoinmunitarios	1-20
Lupus eritematoso sistémico	11-20
Artritis reumatoide	5
Consumo de drogas por vía parenteral	20-25

* Datos tomados de diversas publicaciones (citas 1, 3, 10).

ción para el diagnóstico serológico rápido en el contexto de la consulta médica, pero el VDRL sigue siendo la técnica de referencia cuando se aplica sobre líquido cefalorraquídeo (LCR).

Las pruebas RPR y VDRL tienen una sensibilidad similar y pueden utilizarse para la detección inicial o la cuantificación de los anticuerpos séricos. El título sérico refleja el grado de actividad de la enfermedad. En la evolución de la sífilis inicial puede observarse un incremento al cuádruple o mayor del título. En la sífilis activa de la prueba VDRL alcanza niveles de 1:32 o más en la sífilis secundaria. Una disminución persiste de dos diluciones al cuádruple, o más, tras el tratamiento de la sífilis inicial representa un indicio de respuesta adecuada al tratamiento. Los títulos en las pruebas VDRL no se corresponden con los observados en la prueba RPR, y las pruebas cuantitativas secuenciales, como las aplicadas para conocer la respuesta terapéutica, deben estar basadas en el uso de un solo método de medición.⁴⁵

Existen otras pruebas treponémicas: la de absorción del anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-ABS), y la determinación de microhemaglutinación para anticuerpos frente a *T. pallidum* (MHA-TP). Las pruebas de hemaglutinación y FTA-ABS son específicas y, cuando se les utiliza para la confirmación de positividad de las pruebas de anticuerpos reagínicos, tienen un valor predictivo positivo para el diagnóstico de sífilis elevado, aunque incluso estas pruebas dan falsos positivos, hasta en 1 a 2% de los casos, cuando se utilizan como métodos de detección en la población general. La prueba de la inmovilización de *T. pallidum* (TPI), en la que los microorganismos vivos de *T. pallidum* quedan inmovilizados por suero inmune más complemento, es el estándar de oro muy específico, pero más laborioso de realizar y sólo se efectúa en pocos laboratorios de investigación.⁴⁶

En el *cuadro I* se registra la sensibilidad relativa de las pruebas VDRL, FTA-ABS y MHA-TP en las diferentes fases de la sífilis. Adviértase que las pruebas no treponémicas no muestran reactividad en 25% de los pacientes con sífilis primaria o tardía. En la sífilis primaria, la detección de anticuerpos puede incrementarse mediante la realización de la prueba FTA-ABS o simplemente mediante la repetición de la prueba VDRL al cabo de una a dos semanas, si la prueba inicial fue negativa; pero una prueba de anticuerpos reagínicos no es suficiente por sí misma para la detección de la sífilis tardía sintomática. En los casos probables de sífilis tardía se debe realizar de manera sistemática la prueba FTA-ABS que es más sensible. Las pruebas de hemaglutinación suelen ser menos sensibles que las pruebas reagínicas en la sífilis primaria, pero en otras fases son tan sensibles como la prueba FTA-ABS. Todas las pruebas treponémicas y no treponémicas son siempre reactivas durante la sífilis secundaria, y un resultado negativo excluye virtualmente la posibilidad de sífilis en un paciente que presente lesiones mucocutáneas compatibles. Menos de 1% de los pacientes con sífilis secundaria presenta negatividad o positividad débil en la prueba

VDRL con suero no diluido, con positividad para diluciones séricas mayores, lo que se conoce como fenómeno de *prozona*. Aunque las pruebas no treponémicas se negativizan o muestran positividad con títulos bajos tras el tratamiento de la sífilis inicial, las pruebas treponémicas suelen presentar positividad después del tratamiento y, por tanto, no son útiles para determinar la actividad de la infección en las personas con antecedentes de sífilis.⁴⁷

Se ha propuesto que la presencia de anticuerpos IgM específicos pudiera ser un marcador de sífilis activa debido a que estos anticuerpos desaparecen tras el tratamiento adecuado; sin embargo, dado que la velocidad de desaparición de los anticuerpos IgM es variable en cada paciente, no se recomienda la aplicación de este criterio de curación. Para la evaluación de los lactantes con sífilis congénita (*figura 19*), los *Centers for Disease Control and Prevention* han aprobado una nueva prueba FTA-ABS 19S IgM.⁴⁸

92

Resultados serológicos falsamente positivos para la sífilis. Puesto que el antígeno utilizado en las pruebas no treponémicas también se encuentra en los tejidos, estas pruebas pueden resultar positivas en personas que no presentan infección treponémica, aunque rara vez los títulos superan 1:8. En una población seleccionada para la aplicación de pruebas de detección debido a sospecha clínica, con antecedentes de exposición o incremento en el riesgo de infecciones de transmisión sexual, menos de 1% de los resultados positivos han demostrado ser falsos. Los falsos positivos en pruebas reagínicas se clasifican como agudos, si se negativizan a los seis meses, y crónicos cuando persisten seis meses o más. El embarazo suele mencionarse como causa de falsos positivos, pero en diversos estudios se ha demostrado una frecuencia muy baja de falsos positivos en las embarazadas, por lo que la positividad en las pruebas VDRL o RPR en estas pacientes se debe considerar real. La frecuencia elevada de falsos positivos que se obtenía hace varios decenios en pacientes con le-

pra, mononucleosis infecciosa y otras infecciones se debían principalmente a la utilización de los primeros reactivos lipoidicos. Las pruebas VDRL y RPR modernas tienen una especificidad de 97 a 99% y los falsos positivos se limitan, en el momento actual, a los procesos que se mencionan en el *cuadro II*. Las pruebas reagínicas arrojan resultados falsamente positivos hasta en 25% de drogadictos por vía intravenosa. Es frecuente también la positividad falsa en personas con enfermedades autoinmunitarias. La prevalencia de falsos positivos en las pruebas no-treponémicas es mayor a medida que los pacientes tienen más edad; 10% de las personas mayores de 70 años presenta reacciones falsamente positivas. En el paciente con prueba reagínica falsamente positiva, la sífilis se excluye por la negatividad en una prueba treponémica.⁴⁹

En la práctica, los médicos y laboratoristas clínicos deben estar familiarizados con los tres usos de las pruebas serológicas en la sífilis: 1) estudio de un gran número de muestras de suero para detección o diagnóstico, mediante las pruebas RPR o VDRL, 2) medición cuantitativa del título de anticuerpos reagínicos para evaluar la actividad clínica de la sífilis o para vigilar la respuesta al tratamiento, verbi-gracia, la prueba VDRL y 3) confirmación del diagnóstico de sífilis en un paciente con positividad en una prueba de anticuerpos reagínicos o con presunto diagnóstico clínico de sífilis, por ejemplo, las pruebas FTA-ABS o MHA-TP.⁵⁰

Evaluación de la neurosífilis asintomática.

La afectación asintomática del SNC se detecta mediante el estudio del LCR en busca de pleocitosis, aumento de la concentración de proteínas y actividad del VDRL. Las alteraciones del LCR se han encontrado hasta en 40% de casos de sífilis primaria o secundaria, y en 25% de los casos de sífilis latente. Se ha podido recuperar *T. pallidum* mediante inoculación al conejo en un tercio de los pacientes con sífilis primaria o secundaria, pero casi nunca en aquellos con sífilis latente. La demostración de *T. pallidum* en el LCR suele acompañarse de otras alteraciones en el LCR; no obstante, los

microorganismos también se pueden demostrar en pacientes con LCR, por lo demás, normal. Antes de la introducción de la penicilina, el riesgo de presentar neurosífilis clínica era casi proporcional a la intensidad de las alteraciones del LCR en la sífilis inicial. El estudio del LCR es esencial en la evaluación en cualquier paciente seropositivo con signos y síntomas neurológicos, y se ha recomendado en todos los pacientes con sífilis no tratada de duración desconocida o mayor de un año. El tratamiento con bencilpenicilina (penicilina G benzatina) de la sífilis inicial no alcanza niveles treponemicidas en el LCR; por ello, algunos expertos aconsejan la punción lumbar en la sífilis secundaria y latente inicial, con estudios de seguimiento en quienes presenten alteraciones significativas a juicio del clínico tratante.⁴⁹⁻⁵¹

La prueba del VDRL en el LCR que no está contaminado por sangre, tiene una gran especificidad; pero este método es relativamente insensible y puede ser negativo incluso en caso de neurosífilis sintomática progresiva. El grado de sensibilidad es mayor en la sífilis meningovascular y en la paresia general, y menor en la neurosífilis asintomática y la tabes dorsal. Las mediciones de anticuerpo IgM o IgG intratecales no han demostrado tener sensibilidad suficiente. La prueba FTA no absorbida en el LCR es reactiva con más frecuencia que la prueba VDRL en el LCR y en todos los estadios de la sífilis, pero la positividad en la FTA suele reflejar la transferencia pasiva de anticuerpos séricos hacia el LCR; la negatividad de la FTA en el LCR puede utilizarse para descartar la neurosífilis. Incluso en ausencia de un estudio confirmatorio de LCR, estará indicado dar tratamiento con penicilina, a dosis adecuada, en cualquier paciente con positividad en la prueba de anticuerpos séricos frente a treponemas y que también padezcan alteraciones neurológicas compatibles con neurosífilis.^{52,53}

Evaluación de la sífilis en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Debido a que las personas con mayor riesgo de padecer sífilis son sujetos pobres

que viven en barrios hacinados, varones homosexuales activos y/o los trabajadores migrantes, tienen riesgo mayor de infección por el VIH, la coexistencia de ambas infecciones se ha observado con frecuencia en el mismo paciente. Existen pruebas de que la sífilis y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) que cursan con úlceras genitales pueden representar un factor de riesgo importante para la adquisición y transmisión de la infección por VIH (*figuras 20, 21 y 22*).⁵⁴

Las manifestaciones de la sífilis suelen estar alteradas en los pacientes con infección simultánea por el VIH con menos de 200 linfocitos CD4+, y en ellos se ha observado múltiples casos de recidiva neurológica tras el tratamiento convencional. El *T. pallidum* se ha aislado del LCR de varios pacientes tras el tratamiento de la sífilis inicial con bencilpenicilina benzatina. En un estudio multicéntrico efectuado con enfermos de sífilis temprana se observó una respuesta terapéutica similar en los pacientes con y sin infección simultánea por el VIH, aunque el poder estadístico del estudio no era suficiente para excluir un posible efecto inducido por el VIH; además, no fue posible realizar el seguimiento en 41% de los pacientes. Este estudio confirmó la elevada incidencia de invasión del SNC en la sífilis inicial, así como la persistencia de *T. pallidum* tras el tratamiento convencional: 11 (25.6%) de 43 pacientes infectados por el VIH y 21 (23.8%) de 88 no infectados por el virus presentaron *T. pallidum* detectable en el LCR antes del tratamiento; siete de los 35 pacientes en los que se realizó punción lumbar tras el tratamiento (algunos infectados por el VIH y otros no infectados) todavía presentaban *T. pallidum* detectable en el LCR.⁵⁵

Se desconoce la frecuencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio infrecuentes de la sífilis en los pacientes con coinfección por el VIH. Es posible que tales cambios dependan de la fase de infección por el VIH y del grado de inmunodepresión. No existen pruebas de que la mayoría de los pacientes infectados por el VIH y con sífilis inicial tengan sensibilidad diferente de las pruebas sero-

lógicas para la sífilis, o de la respuesta serológica frente al tratamiento, en comparación con los pacientes que no presentan infección por este virus. La interpretación de los resultados serológicos debe ser la misma en ambos grupos.^{56,57}

La evaluación de todos los pacientes con sífilis debe incluir la caracterización serológica del VIH, siempre con el consentimiento del paciente. En el mismo sentido, es necesario descartar la presencia de sífilis en todas las personas en las que se diagnostica infección por VIH. En la actualidad, algunos expertos, teniendo en cuenta los casos de persistencia de *T. pallidum* en el LCR de los pacientes infectados por el VIH tras el tratamiento convencional de la sífilis inicial con penicilina benzatina, recomiendan el estudio del LCR para descartar signos de neurosífilis en todos los pacientes que presentan coinfección, con independencia de la fase clínica de la sífilis; además, se recomienda el tratamiento de la neurosífilis cuando se detectan alteraciones en el LCR y en los casos en los que no se lleva a cabo el estudio del LCR. Otros autores no aconsejan el estudio sistemático del LCR en los pacientes con sífilis inicial y coinfección por el VIH, y piensan que el tratamiento habitual es suficiente. En todos los pacientes sífilíticos es importante realizar pruebas serológicas postratamiento, especialmente en quienes también presentaban infección por VIH^{58,59} y de manera muy particular en los afectados de sífilis maligna, rápidamente progresiva (figura 23).

Discusión y comentarios. La dificultad para cultivar los treponemas patógenos *in vitro* ha impedido la producción "en masa" y el análisis de los antígenos treponémicos, y los intentos de inducir la inmunidad protectora frente a la sífilis han dado resultados limitados.^{1,4} Sin embargo, el uso racional de los métodos de laboratorio disponibles permite garantizar la confiabilidad del diagnóstico, siempre y cuando se utilicen estándares e indicadores de calidad, particularmente en lo referente a las pruebas serológicas y la microscopia de campo oscuro.^{39,43} La capacitación de los laboratoristas

clínicos, los médicos generales y el personal de salud pública es deseable y necesaria.

En los países en desarrollo, la sífilis se diagnostica poco y se ha dado la falsa impresión de que la enfermedad "está en retirada". En México se han realizado diversas investigaciones conducidas por el Instituto Nacional de Salud Pública en las que se ha demostrado una prevalencia variable de 6.4 a 15.1% en los grupos de riesgo alto, y en las usuarias de los servicios de planificación familiar la prevalencia varió de 1.1% a 2.5%. Estos datos, son prueba de que existe un subregistro enorme de los casos infectados, y que los laboratoristas clínicos deberán contribuir al mejor conocimiento y manejo adecuado no sólo de la sífilis, sino de todas las enfermedades de transmisión sexual.^{60,61} Es necesario promover la investigación epidemiológica en lo referente a la calidad y oportunidad del diagnóstico, y el seguimiento cabal de los contactos sexuales del paciente; por ello, será necesario ampliar las encuestas de prevalencia en grupos de riesgo alto, usando los métodos más fiables. Los patólogos clínicos inteligentes y bien preparados que hay en México pueden contribuir eficazmente a subsanar las deficiencias y reforzar, de este modo, la lucha más efectiva contra las enfermedades venéreas y la lúes en particular, que se ha mantenido oculta y/o mal diagnosticada. Este trabajo preliminar, espero suscite una discusión crítica vigorosa, y sólo pretende servir como fuente de estímulo y conocimiento para los investigadores y científicos inquietos, amantes de conocer la verdad. Éste es el mayor reto del futuro próximo.

Referencias

1. Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W, Lemon SM, Stamm WE (eds). *Sexually transmitted diseases*. 2nd ed. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1990: 3-1115.
2. Sánchez M, Luger AFH. Syphilis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in General Medicine*. 4th ed, vol II. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1993: 2703-2743.
3. Rudolph AH. Sífilis. En: Hoeprich PD (ed). *Tratado de enfermedades infecciosas*. Barcelona: Salvat, 1982: 520-538.
4. Lukehart SA, Holmes KK. Sífilis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL (eds). *Harrison's*.

- Principios de Medicina Interna*. 14a ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 1998: 1172-1184.
5. Carrada-Bravo T, Durán-Bermúdez H. Observaciones sobre la ultraestructura del chancro sífilítico y su historia natural en México. *Dermatol Rev Mex* 1990; 34: 32-42.
 6. Carrada-Bravo T. Estudio ultraestructural del *Treponema pallidum* y de un chancro sífilítico humano. *Patol Rev Latinoamer* 1991; 29: 167-169.
 7. Sikes JA, Miller JN. Intracellular location of *Treponema pallidum* (Nichols strain) in the rabbit testis. *Infect Immun* 1971; 4: 307-314.
 8. Hovind-Hougen K. Further observations on the ultrastructure of *Treponema pallidum* Nichols. *Acta Path Microbial Scand* (Section B) 1972; 80: 297-304.
 9. Hovind-Hougen K. Determination by means of electron microscopy of morphological criteria of value for classification of some Spirochetes, in particular *Treponemes*. *Acta Path Microbial Scand* (Section B) 1976; suppl 255: 1-41.
 10. Larsen SA, Norris SJ, Pope V. *Treponema* and other host-associated spirochetes. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: Amer Society for Microbiology, 1999: 759-776.
 11. Larsen SA. Syphilis. *Clin Lab Med* 1989; 9: 545-557.
 12. Musher DM. Biology of *Treponema pallidum*. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ. *sexually transmitted disease*. 2nd ed. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1990: 205-211.
 13. Youmans BJ ed. Sífilis y problemas relacionados. *Clin Med Norteamer*. Número especial 1964; 48: 1-747.
 14. Tramont EC. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed, vol 2. Filadelfia: Churchill-Livingstone, 2000: 2474-2490.
 15. Blanco DR, Miller JN, Lovett MA. Surface antigens of the syphilis spirochete and their potential as virulence determinants. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 11-20.
 16. Hoving-Hougen K. Morphology. In: Shell RF, Musher DM, (eds) *Pathogenesis and immunology of treponemal infection*. New York: Marcel Dekker, 1983: 14-26.
 17. Radolph JD. Outer membrane ultrastructure explains the limited antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2051-2062.
 18. Jenkin HW, Sandok PL. *In vitro* cultivation of *Treponema pallidum*. In: Schell RF, Musher DM (eds). *pathogenesis and immunology of treponemal infection*. New York: Marcel Dekker, 1983: 16-24.
 19. Fraser C, Norris S, Weinstock G. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998; 281: 375-388.
 20. Pillay A, Liu H, Chen C. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 408-414.
 21. Bruusgaard E. Über das schicksal der nicht specifisch behandelten leutiker. *Arch Dermatol Syph* (Berlin) 1929; 157: 309-325.
 22. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis: An epidemiologic investigation of the natural course of syphilitic infection based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereal* 1995; [Suppl] (Stockh) 157: 309-426.
 23. Clark CG, Danbolt N. Estudio de Oslo sobre la evolución natural de la sífilis no tratada. Investigación epidemiológica basada en un nuevo estudio del material de Boeck-Bruusgaard. *Clin Med Norteamer* (Núm de la universidad Vanderbitt). 1964; mayo: 613-623.
 24. Olansky S. Untreated syphilis in the male Negro: Environmental factors in the Tuskegee study. *Public Health Rep* 1954; 69: 691-702.
 25. Schuman SH. Untreated syphilis in the male Negro: Background and current status of patients in the Tuskegee study. *J Chronic Dis* 1955; 2: 543-598.
 26. Olansky S. Untreated syphilis in the male Negro X: Twenty years of clinical observation of untreated syphilitic and presumably nonsyphilitic groups. *J Chronic Dis* 1956; 4: 177-199.
 27. Heller JR Jr. Untreated syphilis in the male Negro. II: Mortality during 12 years of observation. *J Vener Dis Inform* 1946; 27: 34-51.
 28. Rosahn PD. Autopsy studies in syphilis. *J Vener Dis Information*. Supplement No 21. Atlanta, Georgia: US Public Health Service, Venereal Disease Division 1947: 3-211.
 29. Symmers D. Anatomic lesions in late acquired syphilis: A study of 314 cases based on the analysis of 4,800 necropsies at Bellevue Hospital. *JAMA* 1916; 66: 1457-1472.
 30. Fairchild AL, Bayer R. Uses and abuses of Tuskegee. *Science* 1999; 284: 219-221.
 31. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskegee study of untreated syphilis: The 30th year of observation. *Arch Intern Med* 1964; 114: 792.
 32. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis. *Med Clin North Am* 1964; 48: 613-621.
 33. Fitzgerald TJ. The Th₁/Th₂ switch in syphilitic infection: Is it detrimental? *Infect Immun* 1992; 60: 3475-3479.
 34. Norgard MV, Riley SB, Richardson JA. Ternal inflammation elicited by synthetic analogs of *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins. *Infect Immun* 1995; 63: 1507-1515.
 35. Shevchenko DV, Sallati T, Cox D. Membrane topology and cellular location of the *Treponema pallidum* glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) ortholog. *Infect Immun* 1999; 67: 2266-2276.
 36. Lukehart SA, Shafter JM, BakerZander SA. A subpopulation of *Treponema pallidum* is resistant to phagocytosis: Possible mechanism of persistence. *J Infect Dis* 1992; 166: 1449-1453.
 37. O'Regan S, Fong JSC, de Chadarevian JP. Treponemal antigens in congenital and acquired syphilitic nephritis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 325-327.
 38. Magnuson HJ, Thomas EW, Olansky S. Inoculation of syphilis in human volunteers. *Medicine* (Baltimore) 1956; 35: 33-42.
 39. Sparling RF. Diagnosis and treatment of syphilis. *N Engl J Med* 1971; 284: 642-653.
 40. Larsen SA. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 1-22.
 41. Wong TY, Mihm MC Jr. Primary Syphilis. (Images in Clinical Medicine). *N Engl J Med* 1994; 331: 1492.
 42. Rudolph AH. Serological diagnosis of syphilis: An update. *South Med J* 1976; 69: 1196-1198.
 43. Romanowski B. Serological response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 1005-1011.
 44. Larsen SA, Hunter EF, Creighton ET. *Syphilis*. Diagnostic testing for selected sexually transmitted diseases: guidelines for clinicals. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ (eds). Nueva York and San Louis: Mc Graw-Hill, 1990: 927-934.
 45. US Public Health Service. *Manual test for syphilis*. Washington DC: US Government Printing Office, PH S publication No. 411, 1995.
 46. Fiumara NJ. Serologic responses to treatment of 128 patients with latent syphilis. *Sex Transm Dis* 1979; 6: 243-246.
 47. Burton AA, Flynn JA, Neumann TM. Routine serological screening for syphilis in hospitalized patients: High prevalence of unsuspected infection in the elderly. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 133-136.
 48. Stoll BJ, Lee FK, Larsen S. Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis. A continuing diagnostic dilemma. *J Infect Dis* 1993; 167: 1093-1099.
 49. Fiumara NJ. Treatment of primary and secondary syphilis: Serological response. *JAMA* 1980; 243: 2500-2503.

50. Brown ST, Akbar Z, Larsen SA. Serological response to syphilis treatment. *JAMA* 1985; 253: 1296-1299.
51. Simon RP. Neurosyphilis. *Arch Neurol* 1985; 42: 606-623.
52. Lugar A, Schmidt BL, Steyer K. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebrospinal fluid. *Br J Vener Dis* 1981; 57: 232-237.
53. Tramont EC. Neurosyphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 332: 1169-1170.
54. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 316: 1569-1572.
55. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis* 1998; 177: 931-940.
56. Holtom PD, Larsen RA, Leal MA. Prevalence of neurosyphilis in immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992; 165: 1020-1025.
57. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol* 1995; 34: 403-407.
58. Tramont EC. Syphilis in adults: From Christopher Columbus to Sir Alexander Fleming to AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1361-1371.
59. Tomberlin MG, Holton PD, Owens JL. Evaluation of neurosyphilis in human immunodeficiency virus infected individuals. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 288-294.
60. Uribe-Salas F, Hernández-Avila M, Conde-Gonzalez C, Juarez-Figueroa L, Uribe-Zuñiga P, Calderon-Jaimes E et al. Prevalence, incidence and determinants of syphilis in female commercial sex workers in Mexico City. *Sex Trans Dis* 1996; 23: 120-126.
61. Juárez-Figueroa LA, Meléndez-Betancourt LA, Conde-González CJ. Hallazgo de sífilis al término del embarazo en mujeres de Cuernavaca, Mor. *Rev Invest Clin (Mex)* 2001; 53: 375-377.
62. Carrada-Bravo T. Observaciones sobre el *Treponema pallidum* y la historia natural de la sífilis en México. *Dermatol Rev Mex* 1989; 33: 359-366.
63. García-Silva J, Peñabaz-Peña C, Almagro-Sánchez M, Fonseca-Capdevili E. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Piel (Esp)* 1999; 14: 17-27.