



Recibido: 07/09/2016

Aceptado: 26/12/2016

Factores asociados con falla en el diagnóstico y tratamiento de sífilis materna. Estudio de casos y controles

Ana María Silva-Chávarro,^{1,*} Federico Bois-Melli²

¹ Residente. Servicio de Pediatría, Hospital Central de Pediatría "Dr. Claudio Zin" de Malvinas Argentinas, Buenos Aires; ² Residente. Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Central de Pediatría "Dr. Claudio Zin" de Malvinas Argentinas, Buenos Aires.

RESUMEN

Introducción: La sífilis materna inadecuadamente tratada constituye un problema de salud pública, ya que puede producir gran morbilidad fetal y neonatal. **Objetivo:** Describir los factores relacionados con falla en el diagnóstico y tratamiento de sífilis materna. **Población y métodos:** Estudio analítico de casos y controles realizado en el Hospital Materno Infantil de Malvinas Argentinas, 2014-2015. Casos: mujeres puérperas con sífilis sin tratamiento o con tratamiento inadecuado e hijos con sífilis congénita. Controles: mujeres puérperas e hijos recién nacidos vivos sanos. Para la identificación de las variables, se realizó revisión de expedientes clínicos. Estadística: prueba exacta de Fisher y t-Student. Se estimó el OR crudo y ajustado de "falla en el diagnóstico" y "falla en el tratamiento", así con intervalo de confianza al 95% (IC 95%). **Resultados:** Hubo 106 casos de sífilis congénita y 100 controles. Recién nacidos de madres con ≤ 5 consultas prenatales (CPN) tuvieron más riesgo de presentar falla en el diagnóstico de sífilis materna respecto al grupo control (OR: 4.83; IC 95%: 1.79-12.98) patrón igualmente observado en baja escolaridad materna. Las madres ≤ 18 años y aquéllas con número igual o menor de 5 de CPN constituyeron factores de riesgo significativo de falla en el tratamiento de sífilis materna (OR 4.07; IC 95%: 1.43-11.57 y OR 2.85; IC 95%: 1.29-6.28, respectivamente). **Conclusiones:** Implementar estrategias orientadas a incrementar el número de controles prenatales en particular con baja escolaridad y cuando

ABSTRACT

Introduction: Inadequately treated maternal syphilis is a public health problem since it can produce fetal and neonatal morbidity and mortality. **Objective:** To describe factors related to failure in diagnosis and treatment of maternal syphilis. **Patients and methods:** A case control study was performed at the Maternal and Child Hospital of Malvinas Argentina, 2014-2015. Cases: puerperal women with syphilis untreated or inadequate and newborns with congenital syphilis. Controls: postpartum women and healthy newborns. Medical records were reviewed to gather the data. Statistics: Fisher test and Student t-test. Crude and adjusted OR and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated for "fault diagnosis" and "treatment failure". **Results:** There were 106 cases of congenital syphilis and 100 controls. Infants born to mothers with ≤ 5 prenatal consultations (PC) and with low education had increased risk of failure in the diagnosis of maternal syphilis in comparison with control group (OR: 4.83; 95% CI: 1.79 to 12.98). Mothers ≤ 18 years and those with ≤ 5 PC constituted a significant risk factors for treatment syphilis failure OR: 4.07; 95% CI: 1.43 to 11.57 and OR: 2.85; 95%: 1.29 to 6.28, respectively. **Conclusions:** Implementing strategies aimed to increase the number of prenatal controls, particularly in low-level education and adolescents pregnant women, could contribute to improve

* Correspondencia: AMSC, ana_maria_silva@live.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Silva-Chávarro AM, Bois-Melli F. Factores asociados con falla en el diagnóstico y tratamiento de sífilis materna. Estudio de casos y controles. Rev Mex Pediatr 2017; 84(2):54-60.

[Factors associated with failure in the diagnosis and treatment of maternal syphilis. Study of cases and controls]

INTRODUCCIÓN

La sífilis materna sin tratamiento o inadecuadamente tratada constituye un problema de salud pública, ya que puede producir enfermedad congénita con grave afectación fetal y neonatal.¹

son adolescentes podría contribuir a mejorar el proceso de diagnóstico y tratamiento de la sífilis materna y por consiguiente disminuir la incidencia de sífilis congénita.

Palabras clave: Sífilis materna, sífilis congénita, infección de transmisión sexual.

En las etapas primaria y secundaria de la infección por sífilis en el embarazo existe una alta concentración de espiroquetas del *Treponema pallidum* en sangre, lo que constituye un alto riesgo de infección transplacentaria de 90 a 100%. La mitad de los casos termina en resultados adversos del embarazo y la otra mitad en sífilis congénita, siendo las 2/3 partes asintomáticas.² Cuando inicia la etapa latente precoz, el riesgo de transmisión cae a 80% y luego a 50% tras un año o más de adquirida la infección materna.³

La sífilis congénita es una enfermedad prevenible que provoca gran carga de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos. Globalmente es causa de más de 212,000 muertes fetales al año.^{4,5}

Se considera que un seguimiento y tratamiento adecuados durante el embarazo contribuye a la reducción en la transmisión perinatal. Con el fin de garantizar una atención de calidad en salud que disminuya las oportunidades perdidas en prevención de esta patología, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 2007 una estrategia global para su eliminación.⁶

En 2009 el Ministerio de Salud de la Argentina adoptó la Iniciativa Regional para la Eliminación de la Transmisión Materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe comprometiéndose, junto con otros países de la región, a disminuir a ≤ 0.5 por mil nacidos vivos los casos de sífilis congénita.

La región de América Latina y el Caribe tiene la mayor tasa de sífilis a nivel global, pues aporta 3 de los 12 millones totales de nuevas infecciones mundiales por año. La seroprevalencia de VDRL (por su siglas en inglés, *Venereal Disease Research Laboratory*) positiva en el embarazo es entre 0.02 y 4.5% en países desarrollados, mientras que en países más pobres va de 3 a 18%.⁷ Se estima que nacen más de 164,000 niños con sífilis congénita al año.

Para el año 2012, como parte de la Iniciativa Regional, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina determinó que la prevalencia nacional de sífilis en el puerperio en 1.32%. Del total de mujeres estudiadas 67% llevó un control adecuado del embarazo, definido con más de cinco consultas.

both the diagnosis and treatment of maternal syphilis and diminish incidence of congenital syphilis.

Key words: Maternal syphilis, congenital syphilis, sexually transmitted infection.

Respecto al diagnóstico de sífilis, el 87% de las mujeres realizó la prueba durante el embarazo y antes del parto. Por otra parte se observó que el número de controles prenatales y la realización de la prueba de sífilis durante el embarazo fueron directamente proporcionales al nivel educativo.⁸

En este estudio nos planteamos describir qué factores están relacionados con falla en el diagnóstico y tratamiento de sífilis materna en la población de puérperas y recién nacidos vivos de Malvinas Argentinas, periodo 2014-2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de casos y controles, retrospectivo.

Población de estudio

Mujeres puérperas e hijos recién nacidos vivos en el Hospital Materno Infantil “María Eva Duarte de Perón” durante los años 2014 y 2015. Se dividió en dos grupos:

1) Casos:

Recién nacidos vivos hijos de mujeres con diagnóstico de sífilis sin tratamiento o inadecuado que cumplieron con la definición de caso de sífilis congénita del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.⁷

1. Se consideró tratamiento materno adecuado cuando cumplió todos los siguientes criterios:

- El tratamiento fue con penicilina.
- Recibió tres dosis de penicilina benzatínica separadas por una semana cada una.
- Recibió la última dosis por lo menos un mes antes del parto.

2. Se consideró caso de sífilis congénita cuando cumplió los siguientes criterios:

- Recién nacido (RN) cuya madre tuvo sífilis no tratada o inadecuadamente tratada independientemente de la presencia de signos, síntomas o resultados de laboratorio.
- RN con VDRL positiva y evidencia clínica de sífilis congénita o alteraciones en la radiografía de huesos largos o VDRL positiva en LCR o aumento de las proteínas en el LCR sin otra causa que lo justifique.
- No se incluyeron casos en los que la madre fue adecuadamente tratada y el RN tuvo VDRL negativo.

2) Controles:

RN vivos hijos de mujeres sin diagnóstico de sífilis.

Los controles fueron seleccionados a través de muestreo aleatorio simple tomando como base el total de la población descrita.

Protocolo de atención de los casos

Todos los pacientes considerados “caso de sífilis congénita” fueron manejados según la Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales⁷ del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

Al RN se realizó examen físico y VDRL en sangre. Si el examen físico fue anormal se realizó tamizaje completo con hemograma, hepatograma, uroanálisis, radiografía de huesos largos, citoquímico de LCR, VDRL en LCR y se inició tratamiento endovenoso con penicilina G 150.000 UI/kg/día durante 10 días.

Si el examen físico del RN era normal y la VDRL positiva, se realizó el tamizaje y se indicó tratamiento endovenoso con penicilina G 150.000 UI/kg/día durante 10 días.

Si el examen físico del RN era normal y la VDRL negativa, se indicó dosis única de penicilina benzatínica 50.000 UI/kg intramuscular.

A todos los pacientes se les dio egreso con cita de control por infectología al mes de vida.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de los expedientes clínicos. Extrayendo los siguientes datos:

- Factores de la madre: edad, grado de escolaridad, lugar de residencia, vía del parto, antecedentes de gestas y abortos previos, número de controles

prenatales, asociación con otras infecciones de transmisión sexual, momento en que se realizó diagnóstico de sífilis (en el embarazo o el puerperio) y tratamiento materno.

- Factores del RN: edad gestacional, peso, Apgar y presencia de signos o síntomas al nacer compatibles con sífilis definidos como retraso del crecimiento intrauterino, *hydrops fetalis*, síndrome de dificultad respiratoria, meningitis, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia o pérfido.

Análisis estadístico

Primero se realizó el análisis descriptivo y caracterización de los grupos en estudio. La comparación entre ambos se hizo con la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó t-Student.

Posteriormente se estimó el riesgo de “falla en el diagnóstico” y “falla en el tratamiento”, calculando *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza de 95% (IC 95%) para cada variable de las siguientes variables independientes: edad materna, lugar de residencia, número de controles prenatales, antecedentes de gestas y abortos, asociación con otras infecciones de transmisión sexual y nivel educacional materno.

Finalmente se calculó el OR ajustado de cada variable a través de un modelo de regresión logística.

Se creó una base de datos en la hoja de cálculo Excel para Microsoft Office 2010. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 24.0 (IBM).

Aspectos éticos

Se obtuvo autorización del Comité de Ética del hospital para revisar los expedientes clínicos. Al recolectar la información de los casos no se registró ningún dato que permitiera la identificación del paciente, resguardando la confidencialidad de la información, siguiendo así lo establecido en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

En el año 2014 el Hospital Materno Infantil de Málvinas Argentinas registró 4,002 nacidos vivos de los cuales 54 cumplieron criterios de caso de sífilis congénita con una tasa de incidencia de 13.4 casos por cada 1,000 nacidos vivos. En el año siguiente hubo 3,643 nacidos vivos y 55 casos de sífilis congénita con una incidencia de 15 casos por cada 1,000 nacidos vivos. Se

excluyeron tres casos del año 2015 por datos insuficientes, quedando un total de 106 casos de sífilis congénita durante los dos años.

Se analizaron las 106 madres e hijos de los casos de sífilis congénita y se subdividieron en dos grupos. El primero denominado falla en el diagnóstico compuesto por 66 RN con diagnóstico de sífilis congénita hijos de mujeres diagnosticadas de manera tardía en el puerperio, correspondiente a 62.3% de los casos y el segundo denominado falla en el tratamiento compuesto por 40 RN con sífilis congénita hijos de mujeres diagnosticadas

durante el embarazo que no recibieron tratamiento o lo hicieron de forma inadecuada, correspondiente a 37.7% de los casos.

Se definió el grupo control como 100 binomios madre-hijo seleccionados a través de muestreo aleatorio simple de la población total, 50 correspondientes al año 2014 y 50 a 2015.

Se realizó la caracterización de variables en cada grupo (*Cuadro 1*), la cual reveló que la edad materna en general osciló entre 14 y 45 años, con un promedio de 22 ± 6 años en el grupo de casos de sífilis congénita

Cuadro 1. Caracterización de 206 binomios madre-hijo incluidos en el estudio.

	Total (n: 206) n (%)	Casos (n: 106) n (%)	Controles (n: 100) n (%)	Valor de p ^a
Edad materna (años), media \pm DE	23 ± 6	22 ± 6	25 ± 6	< 0.001 ^b
Escolaridad materna				
Primaria incompleta	8 (4)	6 (6)	2 (2)	0.046
Mayor ^c	198 (96)	100 (94)	98 (98)	
CPN ^d				
< 5	90 (44)	61 (58)	29 (29)	0.001 ^b
≥ 5	116 (56)	45 (42)	71 (71)	
Gestaciones				
1	72 (35)	47 (44)	25 (25)	0.146 ^b
≥ 2	134 (65)	59 (56)	75 (75)	
Abortos				
Sí	40 (19)	16 (15)	24 (24)	0.057 ^b
No	166 (81)	90 (85)	76 (76)	
ITS ^e				
Sí	5 (2)	1 (1)	4 (4)	0.156
No	201 (98)	105 (99)	96 (96)	
Vía de parto				
Vaginal	140 (68)	69 (65)	71 (71)	0.366 ^b
Cesárea	66 (32)	37 (35)	29 (29)	
EG al nacer ^f				
< 37 sem	18 (9)	12 (11)	6 (6)	0.043 ^b
≥ 37 sem	188 (91)	94 (89)	94 (94)	
Peso al nacer				
< 2.500 g	26 (13)	18 (17)	8 (8)	0.000 ^b
≥ 2.500 g	180 (87)	88 (83)	92 (92)	
Apgar ^g				
Vigoroso	178 (86)	85 (80)	93 (93)	0.002 ^b
No vigoroso	28 (14)	21 (20)	7 (7)	
Signos o síntomas ^h				
Sí	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0.167
No	204 (99)	104 (98)	100 (100)	

a. Prueba exacta de Fisher (a menos que se especifique otro). b. Test t-Student. c. Primaria completa y secundaria completa o incompleta. d. Número de controles prenatales realizados. e. Antecedente materno de otras infecciones de transmisión sexual. f. Edad gestacional al nacer. g. Puntaje de Apgar al nacer. Vigoroso para 10 y no vigoroso para cualquier otra puntuación. h. Presencia de signos o síntomas compatibles con sífilis congénita al nacer.

y 25 ± 6 años en el grupo control siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En relación con la escolaridad se observó que 6% de las madres con sífilis no completó la primaria en el grupo de casos versus 2% en el grupo control ($p = 0.046$).

Respecto al lugar de procedencia 98% de los casos residían en localidades del área de influencia del hospital, siendo Grand Bourg la más frecuentemente registrada en 35% de los casos y no hubo diferencias entre los dos grupos ($p = 0.545$).

Cincuenta y ocho por ciento de los casos de sífilis materna que asociaron sífilis congénita tuvo menos de cinco controles prenatales respecto a 29% en el grupo control ($p < 0.001$).

También hubo diferencia en cuanto a los abortos previos que se presentaron en 15% de las madres del grupo de sífilis congénita contra 24% en las madres del grupo control ($p = 0.057$).

De los recién nacidos con diagnóstico de sífilis congénita 20% tuvo Apgar bajo al nacer respecto a 7% en el grupo control ($p = 0.002$).

El porcentaje de prematurez en el estudio fue de 11% para el grupo de sífilis congénita versus 6% en el grupo control ($p = 0.043$). Se consideró bajo peso al nacer como menor a 2,500 gramos y se presentó en 17% de los casos versus 8% en los controles ($p < 0.001$).

El cuadro 2 muestra el riesgo (OR) crudo y ajustado para los factores estudiados sobre la falla en el diagnóstico de sífilis materna. No se encontró que edad materna ≤ 18 años, ser primigestante y haber

tenido antecedente de aborto se asociaran con falla en el diagnóstico.

Las mujeres que tuvieron menos de cinco controles prenatales tuvieron mayor riesgo de presentar falla en el diagnóstico de sífilis respecto al grupo control (OR ajustado: 4.40; IC 95%: 1.52-12.71).

También se determinó un mayor riesgo en madres con primaria incompleta (OR ajustado: 3.93; IC 95%: 1.22-12.63).

En el cuadro 3 se describen los análisis de los factores estudiados relacionados a la falla en el tratamiento de sífilis materna. Madres con edad ≤ 18 años presentaron más riesgo respecto a las del grupo control (OR: 3.29; IC 95%: 1.27-8.50) y este riesgo aumentó, en el análisis multivariado (OR ajustado: 4.07; IC 95%: 1.43-11.57).

Cabe señalar que ser primigesta no se consideró factor de riesgo, ya que no fue significativo en el análisis multivariado (OR 1.71; IC 95% 0.38-7.66).

El número menor de cinco consultas prenatales constituyó también un factor de riesgo de falla en el tratamiento de la sífilis (OR ajustado: 2.85; IC 95%: 1.29-6.28).

DISCUSIÓN

Resulta necesario mejorar el acceso a la educación en la población de riesgo de sífilis materna⁹ mediante la implementación de estrategias para captar aquellas mujeres que no acuden al seguimiento del embarazo, garantizar un acceso rápido a las citas médicas

Cuadro 2. Factores asociados con falla en el diagnóstico de sífilis materna.

	OR ^a	(IC 95%) ^b	OR ajustado ^c	(IC 95%)
Edad materna ≤ 18 años	2.31	(0.81-6.60)	2.08	(0.60-7.20)
Escolaridad materna Primaria incompleta	3.15	(1.11-8.91)	3.93	(1.22-12.63)
Gestas Primigestantes	2.40	(0.87-6.59)	1.71	(0.38-7.66)
CPN ^d < 5	4.83	(1.79-12.98)	4.40	(1.52-12.71)
Abortos Sí	0.34	(0.10-1.13)	0.44	(0.11-1.76)
ITS ^e Sí	-	-	-	-

a. Odds ratio. b. Intervalo de confianza de 95%. c. Odds ratio ajustado de acuerdo a análisis de regresión logística. d. Número de controles prenatales realizados. e. Antecedente materno de otras infecciones de transmisión sexual.

y estudios diagnósticos y a la recepción oportuna de resultados de laboratorio con el fin de optimizar la adherencia a los controles obstétricos.

Realizar el control prenatal en el mismo hospital donde se atiende el parto es un factor protector contra sífilis congénita, pues se ha visto en estudios previos que las embarazadas seguidas en el mismo hospital donde tienen el parto acceden con mayor frecuencia a un diagnóstico y tratamiento oportunos.¹⁰ Esto podría explicarse porque el tamizaje prenatal se ve facilitado cuando la infraestructura del laboratorio es mejor y más accesible. En muchos centros primarios de atención no se realizan serologías sino en lugares distantes y centralizados, lo que ocasiona que la madre pierda su cita y no regrese por los resultados acabando en un retraso del tratamiento.¹¹

Alrededor de 40% de las madres con diagnóstico de sífilis no llevaron tratamiento debido al diagnóstico tardío en el puerperio, mientras que 60% fueron diagnosticadas durante el embarazo y recibieron algún tipo de tratamiento, lo que constituye un gran número de oportunidades perdidas para diagnóstico y tratamiento de la sífilis congénita, respectivamente.

En los resultados de este estudio se determinó que estar embarazada antes de los 18 años y tener menos de cinco controles prenatales constituyen factores que inciden en la falla en el tratamiento de sífilis congénita. Por lo anterior, parece necesario optimizar la educación en salud de las mujeres en edad fértil a fin de contribuir a la disminución del riesgo de adquirir infecciones de

transmisión sexual y en el presente caso de sífilis si ésta se adquiere durante el embarazo, reducir el porcentaje de fallas en su tratamiento.

El momento del inicio de controles prenatales también constituye un factor esencial respecto al tratamiento de la sífilis. Un estudio multicéntrico¹² reveló que hubo diferencias entre el porcentaje de mujeres que iniciaron su control prenatal durante el primer trimestre del embarazo, siendo de 18% en Argentina versus 80% en Cuba, (primer país del mundo en eliminar la transmisión materno-infantil de sífilis en 2015). La encuesta demográfica y de salud soportada por la Agencia para el Desarrollo Internacional de Estados Unidos de Norteamérica mostró que 50% de las mujeres embarazadas reportó un valor de cuatro o más controles prenatales en 33 o 45 países alrededor del mundo.¹³ De igual manera nuestro estudio registró que 57% de las madres con sífilis había tenido más de cinco controles de su embarazo, indicando que el control prenatal por sí solo no es un factor que garantice la prevención de la sífilis congénita. Al respecto, es conveniente mencionar que debe incluirse el tratamiento paterno como parte del mismo, pues hubo casos en los que las madres recibieron tratamiento completo en tiempo y forma, pero sus hijos desarrollaron sífilis congénita relacionándose con el hecho de que sus parejas no llevaron tratamiento y se produjo reinfección materna con consecuente transmisión fetal.

Dentro de las limitaciones de este estudio destacan que se utilizó la definición de caso probable y no

Cuadro 3. Factores asociados con falla en el tratamiento de sífilis materna.

	OR ^a	(IC 95%) ^b	OR ajustado ^c	(IC 95%)
Edad materna				
≤ 18 años	3.29	(1.27-8.50)	4.07	(1.43-11.57)
Escolaridad materna				
Primaria incompleta	0.82	(0.40-1.66)	0.78	(0.35-1.73)
Gestas				
Primigestantes	2.40	(1.15-5.00)	1.78	(0.71-4.43)
CPN ^d				
< 5	2.60	(1.24-5.42)	2.85	(1.29-6.28)
Abortos				
Sí	0.74	(0.30-1.78)	0.92	(0.35-2.40)
ITS ^e				
Sí	0.23	(0.02-2.19)	0.17	(0.01-2.37)

a. Odds ratio. b. Intervalo de confianza de 95%. c. Odds ratio ajustado de acuerdo a análisis de regresión logística. d. Número de controles prenatales realizados.

e. Antecedente materno de otras infecciones de transmisión sexual.

confirmado de sífilis congénita que el Ministerio de Salud de Argentina maneja, por otra parte no contar con datos del seguimiento nos obliga a plantear el hecho de que pueden haberse incluido casos falsamente positivos.¹⁴

CONCLUSIONES

Resulta necesario capacitar al personal de salud para el diagnóstico y tratamiento de la sífilis durante el embarazo, para incrementar el número de consultas prenatales, particularmente en embarazadas con bajos niveles de educación y adolescentes, para disminuir la incidencia de sífilis congénita.

Agradecimientos

Dr. Emmanuel Poggi, Infectólogo Pediatra.
Dra. Elisa Duro, Médica Neonatóloga.
Por su constante apoyo y valiosas orientaciones.

REFERENCIAS

1. Parker LA, Deschutter EJ, Bornay-Llinares FJ, Hernandez-Aguado I, Silva G, Piragine Rdel C et al. Clinical and socioeconomic determinants of congenital syphilis in Posadas, Argentina. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(4): e256-e261.
2. Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12(3): 198-206.
3. Reyes J, Chorbadjian G, Parada A, Turrys J, Bravo N, Araya G. Sífilis congénita: optimizando el diagnóstico en 191 neonatos de madres seropositivas. *Rev Chil Infectol.* 2004; 21(4): 307-311.
4. Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med.* 2013; 10(2): e1001396.
5. Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S, Reddy UM. Infection-related stillbirths. *Lancet.* 2010; 375(9724): 1482-1490.
6. World Health Organization. *The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action.* Geneva, Switzerland; 2007: 1-46.
7. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). *Sífilis. En Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales.* Argentina: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación; 2010: 10-23.
8. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). *Resultados. En VIH y sífilis. Seroprevalencia en puérperas de Argentina.* Argentina; 2012: 1-64.
9. Serafim AS, Moretti GP, Serafim GS, Niero CV, da Rosa MI, Pires MM et al. Incidence of congenital syphilis in the South Region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(2): 170-178.
10. Rodrigues CS, Guimarães MD, César CC. Missed opportunities for congenital syphilis and HIV perinatal transmission prevention. *Rev Saude Publica.* 2008; 42(5): 851-858.
11. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(6): 439-446.
12. Piaggio G, Ba'aqeel H, Bergsjo P, Carroli G, Farnot U, Lumbiganon P et al. The practice of antenatal care: comparing four study sites in different parts of the world participating in the WHO Antenatal Care Randomised Controlled Trial. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998; 12 Suppl 2: 116-141.
13. World Health Organization. *Antenatal care in developing countries: promises, achievements and missed opportunities: an analysis of trends, levels and differentials, 1990-2001.* Geneva, Switzerland; 2003: 1-36.
14. Patel SJ, Klinger EJ, O'Toole D, Schillinger JA. Missed opportunities for preventing congenital syphilis infection in New York City. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(4): 882-888.