

Sífilis congénita en el Instituto Materno Infantil-Hospital la Victoria, Bogotá

The congenital syphilis protocol used at the Instituto Materno Infantil-Hospital la Victoria, Bogotá

Mery Y. Cifuentes-Cifuentes¹ y Cindy V. Ojeda-Enríquez²

1 Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Instituto Materno Infantil. Bogotá, Colombia. mycifuentesd@unal.edu.co

2 Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia. vaneojeda1@yahoo.com

Recibido 23 Febrero 2012/Enviado para Modificación 22 Marzo 2012/Aceptado 24 Abril 2012

RESUMEN

Objetivos Analizar la cohorte de gestantes con VDRL reactivo en el parto y sus neonatos para describir la adherencia al protocolo nacional de tratamiento paraprevenir sífilis congénita e identificar desenlaces clínicos adversos

Metodología Estudio descriptivo, en 73 gestantes y sus neonatos durante el año 2008 en el Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria

Resultados La infección se detectó durante la gestación en 50 casos y en 23 en el parto, en 34 % hubo reinfección; 29 % eran drogadictas, 19 % indigentes y 23 % tenía antecedente de sífilis, 7 casos se consideraron éxito en tratamiento in útero. La frecuencia de sífilis congénita fue de 1 caso por 46 nacimientos, hubo 8 muertes fetales (12 %) y 58 casos de sífilis congénita en neonatos vivos: 27 sintomáticos y 31 asintomáticos; 7 tuvieron neurosífilis, 17 retardo del crecimiento, 6 prematuréz. Asistencia a control prenatal, detección de la infección en la gestación y administración de algún tratamiento, se asociaron con menor mortalidad, menor número de neonatos sintomáticos y menor número de neonatos con retardo del crecimiento. Las gestantes con drogadicción mostraron ausencia de control prenatal y mayor número de neonatos sintomáticos, con retardo del crecimiento y prematuros.

Conclusiones Es necesario fomentar: en la gestante la asistencia al control prenatal, en el personal de salud la búsqueda de la infección, la verificación del tratamiento en la pareja y la capacitación en la atención materna y neonatal de la entidad.

Palabras Clave: Sífilis congénita, muerte fetal, retardo del crecimiento intrauterino, neurosífilis, drogadicción (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objectives Examining a cohort of women having a reactive venereal disease research laboratory (VDRL) test on delivery (and their newborn) to describe adherence to the Colombian treatment regime to prevent congenital syphilis and identify adverse clinical outcomes.

Methodology A descriptive study of 73 pregnant women and their new born was carried out at the Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria during 2008.

Results Syphilis was detected in 50 women during their pregnancy and 23 when giving birth; 34 % became re-infected. 29 % were drug addicts, 19 % indigent and 23% had a history of syphilis. 7 cases were considered successful regarding antenatal treatment. Congenital syphilis frequency at the institution was 1 case per 46 births; there were 8 fetal deaths (12 %) and 58 cases of congenital syphilis in the newborn (27 symptomatic and 31 asymptomatic). 7 newborn had neurosyphilis, 17 suffered growth restriction and 6 were premature. Attending antenatal care, detecting syphilis during pregnancy and providing some type of treatment were related to decreased mortality, fewer symptomatic newborn and fewer infants having IUGR. Pregnant female drug addicts did not attend or lacked prenatal care and had a greater number of symptomatic newborn, involving growth restriction and being premature.

Conclusions It is recommended that pregnant women be encouraged to attend prenatal care and that health personnel should become involved in detecting the disease, verifying treatment in couples (i.e. including the sexual partner) and training in the institution's maternal and neonatal care programs.

Key Words: Congenital syphilis, fetal death, fetal growth retardation, neurosyphilis, substance-related disorder (*source: MeSH, NLM*).

La sífilis genera gran morbi-mortalidad en el período perinatal, en los países en desarrollo constituye factor de riesgo para mortalidad fetal (1,2). A través de la placenta, el treponema puede infectar al feto incluso antes de la 14 semana de gestación (3). El estadio de la infección materna, el grado de espiroquetemia, la duración de la exposición en el útero y la edad gestacional son factores que determinan la infección fetal (3,4).

Cuando no se trata, la probabilidad de transmisión sexual de la infección dos años después de adquirida es baja (5), sin embargo, la probabilidad de transmisión para el feto puede ser hasta un 70 % cuatro años después de la adquisición de la infección materna (4), a esto se suma el riesgo de reinfección durante la gestación (6).

Si la madre se infecta en las primeras semanas de gestación, se puede producir aborto (7); si la madre tiene sífilis temprana la probabilidad de infección fetal es casi del 100 % (4). Si el feto se infecta, solo un pequeño porcentaje nace sano, del 40 al 50 % fallece in útero, 30 a 40 % nace con sífilis congénita (SC), siendo las 2/3 partes asintomáticos (6,8).

Si bien es cierto que la sífilis materna es una de las causas de muerte perinatal en los países en desarrollo (1,2), se ha demostrado que la SC es una enfermedad que se puede prevenir si se detecta y trata tempranamente

a la gestante. Los principales beneficios para la madre y el feto incluyen prevención de mortinatos y de sífilis congénita (6,9-11).

A pesar de ello, la SC sigue siendo un problema de salud pública mundial, la Organización Mundial de la Salud estima que cada año hay medio millón de niños nacidos con SC y medio millón de mortinatos y abortos por esta causa (6); en los EE.UU la tasa de SC en menores de 1 año se incrementó en un 23 % pasando de 8,2 casos por 100 000 nacidos vivos (NV) en 2005 a 10,1 casos en 2008 (12).

Colombia, en la XXIV Conferencia Sanitaria Panamericana en 1994, se propuso disminuir la incidencia de SC a menos de 0,5 casos por 1 000 NV antes del año 2000; la Resolución 412 estableció como una de las estrategias de prevención la búsqueda de la enfermedad en todas las gestantes, durante el control prenatal (CPN) y en el momento del parto. Pese a ello, se ha presentado un aumento de la frecuencia de la enfermedad, llegando en el 2009 a una incidencia de 3,2 por 1 000 NV.

El Instituto Materno Infantil-Hospital de la Victoria, atiende gestantes y recién nacidos (RN), cuyas bajas condiciones sociales y económicas favorecen la presentación de patologías como la sífilis, por ello se decidió analizar retrospectivamente la cohorte de gestantes con VDRL reactivo en el momento del parto y sus RN, para caracterizar la población, identificar los hallazgos clínicos y de laboratorio, establecer la oportunidad del diagnóstico y tratamiento durante la gestación para prevenir la sífilis congénita e identificar factores de pronóstico para desenlaces clínicos adversos, en una enfermedad donde ensayos clínicos aleatorizados pudieran vulnerar aspectos éticos (13) y donde no se ha podido establecer cuál es el mejor régimen de tratamiento de las gestantes para garantizar la prevención de la sífilis congénita (14).

MÉTODOS

Se utilizaron las siguientes definiciones (15-):

Caso de sífilis gestacional: gestante con prueba RPR o VDRL reactiva en 1:8 o más diluciones, o en menor dilución con prueba treponémica (PT) positiva.

Tratamiento inadecuado: terapia materna con antibiótico diferente a la penicilina y/o terapia administrada a la madre con menos de 30 días de

anterioridad al momento del parto y/o ausencia de descenso de los títulos de VDRL en el parto comparados con los títulos previos al tratamiento.

Reinfección: aumento de los títulos después de tratamiento o estando recibiendo tratamiento.

Caso de sífilis congénita: RN, mortinato o aborto, de madre con sífilis gestacional con tratamiento inadecuado o sin tratamiento o RN con VDRL 4 veces el título materno o con hallazgos clínicos compatibles con sífilis o con aumento de las proteínas y/o de las células en el LCR (sin otra causa) y/o VDRL positiva en LCR.

Se revisaron las historias clínicas de todas las gestantes con VDRL reactiva en el parto registradas en el Laboratorio Clínico del Instituto Materno Infantil-Hospital de la Victoria durante el año 2008. Se verificó que el VDRL fuera verdadero positivo. Se buscó concordancia entre madres-hijos con diagnóstico de sífilis, se analizaron las historias clínicas de gestantes y sus RN que cumplieron los criterios de caso.

La información individual se consignó en un formulario diseñado para tal fin, los datos fueron registrados en una base en Excel 2007 que contenía la información materna y del recién nacido y se analizaron con el programa STATA 10.1. Se presenta estadística descriptiva y test de Fisher para significancia.

RESULTADOS

Durante el año 2008 se atendieron 3 026 nacimientos, se encontraron 82 historias clínicas madre-hijo con VDRL positivo, se descartaron 4 por ser falsos positivos y 3 por tener VDRL <8 sin resultado de PT y sin hallazgos en el RN compatibles con SC, quedando 75 casos que cumplieron los criterios de inclusión y que correspondieron a 2 casos que se consideraron cicatriz por enfermedad anterior tratada y 73 casos de sífilis gestacional y/o congénita.

Se realizó PT que fue positiva en 44 gestantes, en 26 no se realizó y en 3 se realizó FTA ABS Ig M que fue negativa (Tabla 1). Dos gestantes con VDRL <1:8, sin PT se consideraron casos de sífilis gestacional por los hallazgos en los RN; el primero, neonato femenino de 27 semanas con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), hidrops, compromiso hepático y neurosífilis fallecido a los 19 días; el segundo, masculino a término con neurosífilis.

Tabla 1. Gestantes con FTA ABS Ig M negativa. Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria. 2008

Casos	Antecedentes y patología maternas	VDRL en gestación	VDRL en parto	VDRL RN	RN
1	Drogadicción, indigencia	1:1 semana 29 1:4 semana 35 Ecografía: intestino hiperecoico, aumento del perímetro abdominal. Inician penicilina cristalinasuspendida por FTA-ABS Ig M negativa.	1:16 Recibe tratamiento postparto	1:4	Asintomático Recibe tratamiento
2	Sin CPN, drogadicción, indigencia, antecedente de sífilis		1:32 Recibe tratamiento postparto	1:8	Sintomático Recibe tratamiento
3	Sin CPN, drogadicción, indigencia, VIH +		1:2 Recibe tratamiento postparto	1:1	Neurosífilis recibe tratamiento

Se evidenció reinfección en el 34 % (17/50) de los casos: 3/13 en las gestantes con infección detectada en el 1° trimestre, 9/21 en las detectadas en el 2° y 5/16 en las detectadas en el 3°. Las características de las gestantes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Gestantes con sífilis. Instituto Materno Infantil - Hospital La Victoria. 2008

Variables	No.	%
Edad	< 18 años	2,7
	Entre 18 y 35 años	61,83,6
	≥ 35 años	10,13,7
Escolaridad	Hasta primaria completa	28,38,3
	Hasta secundaria completa	37,50,78
	Analfabeta	4,5,5
	Sin datos	3,4,1
Control prenatal	Técnica	1,1,4
	Sí	58,79,4
	no	15,20,5
Valores del 1° VDRL	Menores de ocho diluciones	30,41,1
	8 a 32 diluciones	23,31,5
	32-64 diluciones	13,17,8
	Mayor o igual a 128	6,8,2
	No dato	1,1,4
Comportamiento VDRL	Aumento de los títulos	25,34,2
	Descenso de los títulos	22,30,1
	Igual título	6,8,2
	Título único	20,27,4
Prueba rápida VIH	Negativa	68,93,1
	Positiva	2,2,7
	No dato	3,4,1
Antecedentes y patología asociada	Antecedente de sífilis	17,23,3
	Tratamiento a la pareja	9,12,3
	Drogadicción	21,28,8
	Indigencia	14,19,2
	Drogadicción e indigencia	14,19,2

Las características de los mortinatos se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Mortinatos por sífilis. Instituto Materno Infantil- Hospital de La Victoria. 2008

Caso	CPN	VDRL gestación. Antecedentes, patología materna	VDRL parto	MortinatO
1	Si	1:128	1:32	36 semanas 2500 g
2	No	antecedente de sífilis, condilomas, indigencia, drogadicción	1:16	26 semanas 880 g
3	Si	1:16	1:64	27 semanas 530 g RCIU
4	No		1:32	38 semanas 2350 g RCIU
5	No	Trabajadora sexual	1:128	27 semanas 1290 g
6	No	Drogadicción	1:32	37 semanas 2700 g

Los resultados de los 73 casos de sífilis gestacional correspondieron a 7 casos (9,6 %) considerados éxito en el tratamiento in útero y 66 (90,4 %) casos de SC discriminados así: 8 (12,1 %) muertes fetales (2 abortos y 6 mortinatos) y 58 vivos, 31 (47 %) asintomáticos y 27 (41 %) sintomáticos.

En 36 neonatos (62,1 %), 15 de ellos sintomáticos, se realizó FTA ABS Ig M siendo negativa en todos. Las características de los recién nacidos con SC se describen en la Tabla 4.

No recibieron tratamiento anteparto 27 gestantes, en 23 casos porque el diagnóstico se hizo en el parto y en 4 casos por falla en el CPN; 2 gestantes no recibieron tratamiento anteparto ni postparto. En tres casos el RN no recibió tratamiento.

Los resultados de las 58 gestantes que asistieron a CPN fueron: 7 neonatos sin SC considerados éxito en el tratamiento in útero, 2 muertes fetales, 49 neonatos con SC, peso promedio 2814 g, 18 sintomáticos, 31 asintomáticos, 10 con RCIU, 5 prematuros, 5/39 casos de neurosífilis; en las 15 gestantes que no asistieron a CPN, los resultados de la gestación fueron: 6 muertes fetales, 9 neonatos con SC, peso promedio 2115 g, todos (9) sintomáticos, 7 con RCIU, 2 prematuros, 2/6 casos de neurosífilis; hubo una diferencia de 699 g en los pesos promedio de los neonatos entre los 2 grupos.

Tabla 4. Recién nacidos con sífilis congénita.
Instituto Materno Infantil-Hospital de La Victoria. 2008

Variables	No.	%	
Sexo	Femenino	34	58,6
	Masculino	24	41,4
Edad gestacional	Menor a 37 sem	7	12
	De 37 semanas o más	51	88
Peso	Menor de 2500 g	17	29,3
	Mayor de 2500 g	41	70,7
VDRL RN vs VDRL madre	RN mayor que madre	3	5,2
	RN igual madre	13	22,4
	RN menor que madre	42	72,4
VDRL en suero	No reactivo	7	12,1
	Reactivo menor a 8 dil	35	60,3
	Reactivo 8 dil o mayor	15	25,8
VDRL en LCR	Sin dato	1	1,7
	No reactivo	38	65,5
	Reactivo hasta 2 dil	7	12,1
Síntomático	No realizado	13	22,4
	No	31	53,4
Hallazgos	Sí	27	46,5
	RCIU	17	29,3
	Prematurez	6	10,3
	Neurosífilis	7	12,1

Las diferencias en mortalidad entre las gestantes con y sin CPN y en los resultados neonatales en obtener un RN sintomático o asintomático y en la presencia de RCIU son estadísticamente significativas (p 0.0006, 0.0004 y 0.0016 respectivamente). Las diferencias en la presencia de prematurez y de neurosífilis entre los dos grupos no son estadísticamente significativas.

En los 50 casos detectados durante la gestación hubo 7 neonatos sin sífilis, 2 muertes fetales y 41 vivos con SC, peso promedio 2 818 g, 15 sintomáticos, 9 con RCIU, 4 prematuros, 4/33 con neurosífilis; en los 23 casos detectados en el momento del parto, hubo 6 muertes fetales y 17 vivos con SC, peso promedio 2433 g, 12 sintomáticos, 8 con RCIU, 3 prematuros y 3/12 con neurosífilis. La diferencia de peso de los neonatos en los dos grupos fue de 385 g.

Las diferencias de mortalidad y presencia de neonatos sintomáticos y asintomáticos, entre el grupo de gestantes a quienes se les detecta la sífilis durante la gestación y el grupo en quienes se les detecta en el parto son estadísticamente significativas (p 0.0101 y 0.0231 respectivamente); las diferencias en presencia de RCIU, prematurez y neurosífilis no son significativas.

La patología asociada más frecuente fue drogadicción en 21 casos (28,8 %), 17 de ellas eran indigentes, 2 eran VIH positiva y en ninguna gestante se consideró éxito en tratamiento in útero; 4 gestantes tenían

antecedente de sífilis y 2 gestantes con drogadicción eran a la vez, indigentes y tenían antecedente de sífilis.

Al comparar los grupos de gestantes con y sin drogadicción se encuentra que en el grupo con drogadicción, 10/21 no asistieron a CPN y en 12/21 el diagnóstico de sífilis se hizo en el parto, en el grupo sin drogadicción, 5/52 no asistieron a CPN y en 11/52 el diagnóstico se hizo en el parto, estas diferencias son estadísticamente significativas (p 0.0007 y 0.0048 respectivamente).

En el grupo con drogadicción hubo 3/21 muertes fetales, el peso promedio en los RN fue 2244 g, 14/18 RN sintomáticos, 11/18 con RCIU y 5/18 pretérmino; en el grupo sin drogadicción hubo 7 casos considerados éxito en el tratamiento in útero, 5/52 muertes fetales (1 aborto y 4 mortinatos), el peso promedio en los RN fue 2914 g, 13/40 sintomáticos, 6/40 con RCIU y 2/40 pretérmino. Las diferencias entre los dos grupos en presencia de neonatos sintomáticos, con RCIU y prematuridad son estadísticamente significativas (p 0.0018, 0.0011 y 0.0248 respectivamente), las diferencias en mortalidad y neurosífilis no. La diferencia entre los pesos promedio fue de 670 g.

Recibieron tratamiento anteparto 46 gestantes, 7 casos cumplieron los criterios de tratamiento adecuado; en los 39 casos que recibieron tratamiento considerado inadecuado, ninguno terminó en muerte fetal, hubo 13/39 recién nacidos vivos sintomáticos, 8/39 neonatos con RCIU, 3/39 pretérmino, 4/31 con neurosífilis; en los 27 casos que no recibieron ningún tratamiento anteparto se presentaron 8 muertes fetales, 14/19 neonatos fueron sintomáticos, 9/19 con RCIU, 4/19 pretérmino, 3/14 con neurosífilis; sólo las diferencias en mortalidad y presencia de neonatos sintomáticos, fueron estadísticamente significativas (p 0.0004 y 0.0053. respectivamente).

DISCUSIÓN

Se encontraron 66 casos en 3 026 nacimientos es decir 1 caso por cada 46 nacimientos que contrasta con los datos obtenidos en el año 1989 en la misma Institución cuando se reportó 1 caso por cada 139 nacimientos (18). Este aumento concuerda con lo reportado a nivel mundial y a nivel nacional y local.

Hubo éxito en el tratamiento in útero sólo en 7 de las 73 gestantes lo cual pudiera atribuirse a la ausencia de control prenatal en la quinta parte (15 de 73), el alto número de reinfecciones (17 casos, 34 %), la dificultad en

hacer el diagnóstico y por ende la ausencia de tratamiento, la posibilidad de falla del tratamiento en la gestante para prevenir la infección fetal (19) y el manejo de la entidad en el actual sistema de seguridad donde no existe un programa que involucre a la madre, la (s) pareja (s) y el feto-recién nacido.

La mortalidad se asoció con ausencia de control prenatal y ausencia de tratamiento, acorde con lo informado en la literatura (1,3,20) y con el momento del diagnóstico de la infección, el diagnóstico intraparto no da oportunidad para brindar ningún tratamiento al feto. En el presente estudio, recibir tratamiento, así éste no sea completo disminuye el riesgo de mortalidad y la presencia de neonatos sintomáticos.

Entre las gestantes con mortinatos, se encontraron 3 gestantes sin evidencia de factores de riesgo adicionales y tres restantes con factores de riesgo, una de ellas presentó abrupcio; la sífilis, el abrupcio y el consumo de sustancias psicoactivas, presentes en un caso, han sido informadas como causas de muerte in útero (2,20,21). En este grupo, dos gestantes no recibieron tratamiento a pesar de haber asistido a CPN y tener VDRL positiva, esta situación también ha sido informada en otros países (22); en 25/73 de las gestantes (34,2 %) se encontró aumento de los títulos del VDRL, explicable en los 17 casos de reinfección quedando 8 casos en los que se necesitó más de una determinación de VDRL para hacer diagnóstico y dar tratamiento; el hallazgo en el laboratorio de un VDRL positivo en una gestante, debe constituir una alerta al sistema de salud para ubicar y dar tratamiento oportuno, evitando el riesgo de mortalidad que esta patología conlleva.

Sólo una tercera parte de las gestantes no tuvo patología asociada; el 28,8 % (21/73) tenía antecedente de drogadicción (consumo de bazuco y marihuana principalmente) que se asoció con ausencia de control prenatal, detección de la entidad en el momento del parto y mayor compromiso en el neonato. Estos hallazgos se han descrito en otras publicaciones (23) donde además se ha encontrado mayor número de complicaciones en el momento del parto y durante la gestación (24) y mayor riesgo de sífilis en las mujeres adictas vs los hombres adictos (25); por lo tanto es mandatario buscar la entidad en la población adicta para evitar la transmisión transplacentaria.

Hubo 17 (34 %) casos de reinfección, cifra alta cuando se compara con el 10 % informado en la literatura (6) y que indicaría la falta de supervisión del tratamiento a la pareja y la falla en la educación en autocuidado de la salud, más cuando 17 gestantes tenían antecedente de haber padecido sífilis en

gestaciones anteriores; existe información en la literatura que las conductas riesgosas de la pareja constituyen un factor muy importante en la prevalencia de la entidad en la gestante (26).

Las políticas públicas deben contemplar estrategias para estimular a las gestantes para la asistencia al CPN y capacitar al personal de salud en la búsqueda de la entidad y la aplicación de la norma de atención, asumiendo que además de tratar a la gestante, debe verificarse el tratamiento de la pareja para evitar reinfección.

Se solicitó FTA ABS Ig M en tres gestantes resultando negativas; en la literatura la indicación para determinar Ig M específica en la gestante es identificar la infección reciente debido a que es la que genera mayor riesgo de infección fetal (27); es llamativo que las tres gestantes fueran drogadictas con evidencia de infección activa, pudiendo atribuirse la ausencia de Ig M a la drogadicción sumado a la infección por VIH en una de ellas; desde hace varios años, se ha informado que el uso de marihuana, se asocia a supresión de funciones inmunitarias; estudios en conejos han demostrado el incremento en la progresión de la infección por *Treponema* (28, 29).

Se determinó FTA ABS Ig M en 36 RN, 17 asintomáticos y 19 sintomáticos (6 con neurosífilis), ninguna fue positiva; está reportado mejor rendimiento de la prueba mediante ELISA o Western blot (30), aún así, un estudio en 14 niños con evidencia de SC, documentó 64.3 % Western blot negativos y 71.4 % ELISA negativos (27) por lo cual sigue sin existir un patrón para el diagnóstico de la entidad en los neonatos infectados.

No se realizó punción lumbar al 22 % de los RN que cumplieron los criterios para SC; 7/45 tuvieron neurosífilis, en dos de ellos la única manifestación fue el compromiso del sistema nervioso central; en 5/8 neonatos se encontró aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento reportado en otros estudios hasta en el 58 % (31), estos hechos muestran la dificultad en definir los neonatos sintomáticos, el espectro de las manifestaciones clínicas en los neonatos está condicionado a la búsqueda que se haga en ellos.

El diagnóstico de sífilis congénita es difícil sobre todo en los neonatos asintomáticos (32) dado que no existe una prueba serológica que diferencie los RN asintomáticos infectados de los asintomáticos no infectados; de tal manera que para hacer la definición del caso y brindar un tratamiento adecuado y oportuno, es preciso conocer y analizar la historia materna y buscar

en los recién nacidos el compromiso de órganos mediante la realización de hemograma, pruebas de función hepática, uroanálisis, radiografía de huesos largos, valoración oftalmológica y punción lumbar ♦

REFERENCIAS

1. Di Mario S, Say L, Lincetto O. Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2007; 34(7 Suppl):S11-21.
2. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Díaz-Rossello JL. Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79(5):371-8
3. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**(3): 861–873.
4. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ* 2004; 82(6):433-8.
5. Ingall D, Sanchez PJ. Syphilis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Fifth ed, Philadelphia, Saunders; 2001.
6. Godfrey JA, Walker GJA, Walker DG. Congenital syphilis: A continuing but neglected problem. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(3):198-206.
7. Lee WK, Schwartz DA, Rice RJ, Larsen SA. Syphilitic endometritis causing first trimester abortion: a potential infectious cause of fetal morbidity in early gestation. *South Med J.* 1994; 87(12):1259-61.
8. Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel GD Jr, Fong DW, Margraf LR, Zeray F, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(1):126-33.
9. Myer L, AbdoolKarim SS, Lombard C, Wilkinson D. Treatment of maternal syphilis in rural South Africa: effect of multiple doses of benzathine penicillin on pregnancy loss. *Trop Med Int Health.* 2004; 9(11):1216-21.
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 Organ.* 2004; 82(6):410-6.
11. Cheng JQ, Zhou H, Hong FC, Zhang D, Zhang YJ, Pan P, et al. Syphilis screening and intervention in 500,000 pregnant women in Shenzhen, the People's Republic of China. *Sex Transm Infect.* 2007; 83(5):347-50.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis- United States 2003-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(14):413-7.
13. Low N, Hawkes SJ. Trials of antenatal syphilis screening urgently needed. *Lancet.* 2011; 378(9794):877.
14. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD001143.
15. Resolución 412 de 2000. Ministerio de la Protección Social Colombia. [Internet] Disponible en www.saludcolombia.com/actual/htmlnormas/ntsifili.htm Consultado en noviembre de 2011
16. Protocolo de sífilis congénita y gestacional. Ministerio de la Protección Social - Instituto Nacional de Salud. Versión actualizada 2007. [Internet]. Disponible en: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/sifilis/ins.pdf>. Consultado en noviembre 2011.
17. Talati AJ, Koneru P. Neonates at risk for congenital syphilis: radiographic and cerebrospinal fluid evaluations. *South Med J.* 2011; 104(12):827-30.
18. Cifuentes Y, Currea S, Ulloque H, Gutiérrez MC, Espinel A, Muñoz L. Sífilis: prevalencia en 1668 nacimientos. *Pediatría.* 1989; 24(1):192-96.
19. Conover CS, Rend CA, Miller GB Jr, Schmid GP. Congenital Syphilis after treatment of maternal syphilis with a penicillin regimen exceeding CDC Guidelines. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 1998; 6(3):134-137.

20. Stringer EM, Vwalika B, Killam WP, Giganti MJ, Mbewe R, Chi BH, et al. Determinants of stillbirth in Zambia. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(5):1151-9.
21. Sims MA, Collins KA. Fetal death. A 10-year retrospective study. *Am J Forensic Med Pathol.* 2001; 22(3):261-5.
22. Casal CA, Silva MO, Costa IB, Araújo Eda C, Corvelo TC. Molecular detection of *Treponemapallidum* sp in blood samples of VDRL-seroreactive women with lethal pregnancy outcomes: a retrospective observational study in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(4):451-6.
23. Sison CG, Ostrea EM Jr., Reyes MP, Salari V. The resurgence of congenital syphilis: A cocaine-related problem. *J Pediatr.* 1997; 130(2):289-92.
24. Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic SciInt.* 2002; 128(1-2):20–30.
25. Scherbaum N, Baune BT, Mikolajczyk R, Kuhlmann T, Reymann G, Reker M. Prevalence and risk factors of syphilis infection among drug addicts. *BMC Infect Dis.* 2005; 5:33.
26. Kirkcaldy RD, Su JR, Taylor MM, Koumans E, Mickey T, Winscott M, et al. Epidemiology of Syphilis Among Hispanic Women and Associations With Congenital Syphilis, Maricopa County, Arizona. *Sex Transm Dis.* 2011; 38(7):598-602.
27. Rawtron SA, Mehta S, Bromberg K. Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Sex Transm Dis.* 2004; 31(2):123-6.
28. Friedman H, Pross S, Klein TW. Addictive drugs and their relationship with infectious diseases. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 47:330–342.
29. Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(2):209-19.
30. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29:495–501.
31. Hollier LM, Harsta TW, Sánchez PJ, Twickler DM, Wendel GD Jr. Fetal Syphilis: Clinical and Laboratory Characteristics. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(6):947–53.
32. Yetman J, Risser WL, Barth BA, Risser JM, Hwang LY. Problems in physicians' classification and reporting of congenital syphilis. *Int J STD AIDS.* 1998; 9(12):765-8.