



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO:

***TREPONEMA PALLIDUM: PATOGÉNESIS,
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
INFECCIÓN***

Autora: Cynthia Daniela Bardales Zavaleta

Tutora: María Isabel Rodríguez Escudero

Convocatoria: Febrero

1. RESUMEN

La espiroqueta *T. pallidum* es el agente etiológico de la sífilis, una ITS cuyo número de casos ha aumentado en los últimos años. Esta infección, si no se trata, puede evolucionar hacia distintas fases y en cualquiera de ellas pueden aparecer signos neurológicos que indican la llegada de *T. pallidum* al LCR. Debido a que se ha logrado una mayor supervivencia de la bacteria sin necesidad de un reservorio, se ha conseguido dilucidar distintas estructuras como lipoproteínas, el complejo de transportadores ABC o los motores flagelares, que pueden explicar la capacidad del microorganismo para evadir el sistema inmune del hospedador, su multiplicación y diseminación hacia distintos órganos y tejidos; incluso su capacidad para permanecer en un estado de latencia y no provocar ningún síntoma.

Existen numerosas pruebas diagnósticas, aunque las más recomendables para confirmar la infección son las pruebas treponémicas debido a su efectividad y sensibilidad.

El tratamiento de elección es la penicilina. En individuos con alergia a este antibiótico se recurrirá a la pauta que se indica en las guías de tratamiento de ITS.

Se ha observado que *T. pallidum* es resistente a la rifampicina y recientemente, se ha indicado una cierta resistencia a macrólidos como la azitromicina.

Palabras clave: *T. pallidum*, ITS, lipoproteínas, complejo transportadores ABC, motores flagelares, pruebas treponémicas, penicilina y azitromicina.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 MORFOLOGÍA DEL MICROORGANISMO

Treponema pallidum subespecie *pallidum* y perteneciente a la familia *Spirochetaceae*, es una espiroqueta causante de la sífilis.¹ Fue identificada por primera vez en 1905 por Schaudinn y Hoffman.³

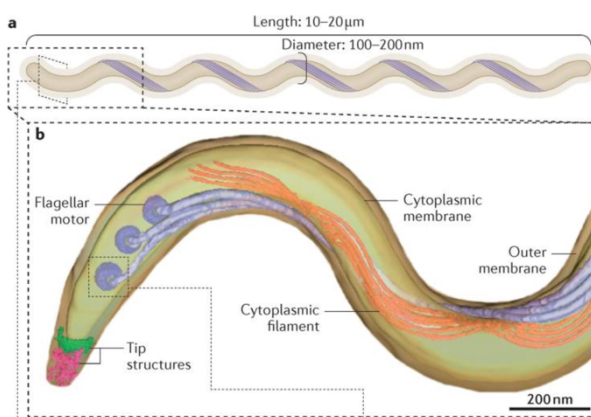


Figura 1. Morfología de *T. pallidum*⁶

Este microorganismo unicelular, que puede medir de 6 a 15 μm de longitud y aproximadamente unos 0,2 μm de diámetro, presenta una estructura helicoidal, flexible, móvil y que es capaz, al igual que la mayoría de microorganismos, de dividirse por fisión binaria.

A partir de técnicas como la tomografía crioelectrónica, que consiste en obtener imágenes en 3D del microorganismo a partir de imágenes obtenidas con un microscopio electrónico de transmisión

(TEM) o a partir de un microscopio de transmisión de barrido (STEM), se ha logrado descifrar la estructura de esta bacteria.

Al tratarse de un microorganismo en el que la tinción de Gram no es efectiva, por ello recibe el nombre de pálido (*pallidum*), además de la tomografía, se han utilizado técnicas complementarias y se ha observado que es una bacteria cuya membrana es similar a la de

una bacteria Gram negativa,²⁰ ya que presenta una **membrana externa** compuesta por una doble capa lipídica en la que se ha detectado la presencia de proteínas propias de Treponema (TROMPs). Estas proteínas, que se encuentran expuestas hacia el exterior, tienen un papel importante en la evasión del sistema inmune del hospedador. Después de esta membrana, se encuentra una **capa de lipoproteínas** que están embebidas hacia la parte interna de la membrana externa. A continuación, nos encontramos con el **espacio periplásmico flagelar**, que se ha observado también en otros microorganismos pertenecientes a esta familia como *T. denticola* o *T. burgdorferi*. Gracias a este espacio periplásmico flagelar tiene la capacidad para desplazarse en medios con una viscosidad elevada, ya que allí se encuentran los **motores flagelares**.

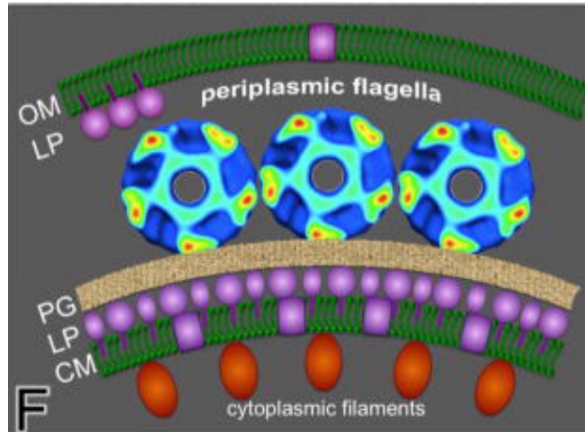


Figura 2. Estructura de las membranas²

Estos motores están anclados en la membrana citoplasmática, presentan forma de collar y se encuentran en varias especies de Treponema, pero en *T. pallidum* la apertura central de estas estructuras es más pequeña, lo que se puede deber a la distinta composición y función de las proteínas en esta especie. De estos motores surgen los **filamentos flagelares**, compuestos por múltiples proteínas como FlaB1, FlaB2 (ambas proteínas son muy importantes para la motilidad y para mantener la forma helicoidal), FlaB3 (una mutación en el gen que codifica a esta proteína ha demostrado que no supone una importante alteración en el movimiento flagelar) y FlaA. Seguidamente, se encuentra una **capa de peptidoglicano** que protege de la fricción y de la torsión producida por la rápida rotación flagelar a *T. pallidum*. Tras esta capa, hay otra **capa de lipoproteínas** y la **membrana citoplasmática**. En el interior celular se encuentran los **filamentos citoplasmáticos**, que pueden estar involucrados en el proceso de división celular, en la integridad estructural y en la motilidad del microorganismo, aunque aún está en investigación. En cuanto a la estructura en forma de **cono** que se encuentra en ambos extremos, se localiza cerca de la membrana externa y tiene una apariencia en forma de anillo, aunque aún no se han identificado las proteínas que lo constituyen. La región central del cono tiene una apariencia amorfa, lo que indica que la composición es distinta. La función y la composición del cono aún es desconocida, aunque es posible que tenga un papel importante en la adherencia del microorganismo a los distintos tejidos u órganos.²

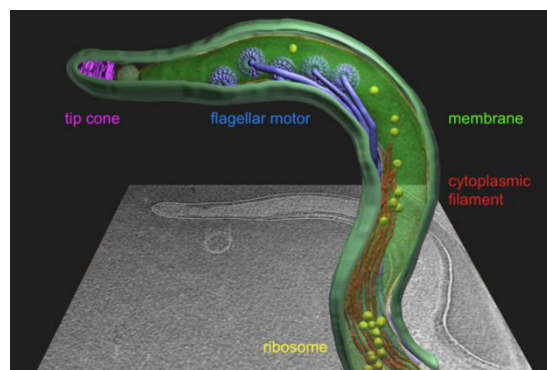


Figura 3. Estructura tridimensional de *T. pallidum*²

Debido a todas estas estructuras *T. pallidum* tiene la capacidad fundamental de evadir el sistema inmune del hospedador.

Cultivo

Anteriormente, no era posible realizar un cultivo in vitro de esta bacteria debido a su composición y a los requerimientos nutricionales que necesita. En estudios recientes se ha conseguido cultivar in vitro este microorganismo en condiciones muy especiales, tras realizar modificaciones de la técnica utilizada por Fieldsteel, Cox y Moeckli. Esta técnica consistía en inocular el microorganismo en células epiteliales de conejos (Sf1Ep), posteriormente, se aislaba en TpCM, un medio de cultivo que contiene un medio basal Eagle (MEM) y los aminoácidos no esenciales, en un ambiente microaerófilo. Las desventajas de esta técnica eran la utilización de los conejos para que se produjera la multiplicación de la bacteria y la supervivencia de entre 12 y 18 días del microorganismo en el medio de cultivo, ya que suponía poco tiempo para su investigación.

Para realizar la nueva técnica de cultivo, se han utilizado cepas Nichols de *T. pallidum* que habían sido aisladas del LCR de pacientes con neurosífilis, se inocularon en las células de los testículos de conejos y para llevar a cabo este cultivo, se extrajeron estas cepas y se congelaron a -80°C. En este caso el medio que se utilizó fue el TpCM-2, en el que se sustituye el medio Eagle por el medio basal CMRL 1066, que produce una mayor disminución de la motilidad de *T. pallidum*. Además, con respecto al medio MEM, el medio CMRL 1066 contiene ácidos nucleicos, nucleósidos, cocarboxilasa, coenzima A, FAD, NAD, NADP, acetato de Na, glucuronato de Na y ácidos grasos mezclados con Tween 80 (emulsiona y disuelve las grasas). Seguidamente, se realizó la coincubación de las células Sf1Ep con *T. pallidum* en el medio TpCM-2 a 34°C, en una atmósfera microaerófila con 1,5% de oxígeno, un 5% de CO₂ y N₂. En estas condiciones cerca del 90% de Treponema se multiplicaron por fisión binaria adheridos a la superficie de las células Sf1Ep. Para separar *T. pallidum* de las células Sf1Ep se trató con tripsina y EDTA, con ello se hizo un subcultivo en el mismo medio y con las mismas condiciones. Esta práctica se repitió cada 6 o 7 días para evitar así que hubiera una escasez de nutrientes y se produjeran sustancias tóxicas procedentes de los propios microorganismos o que se alteraran las condiciones óptimas para su crecimiento y multiplicación, como una alteración del pH. Se observó también, que aumentaba el rendimiento de la técnica si el cultivo se realizaba en una superficie de 9 cm² con un volumen de TpCM-2 de 2 ml.

Como *T. pallidum* aún depende de las células Sf1Ep se intentó realizar un cultivo en un ambiente axénico. En estas condiciones, Treponema continuó con la síntesis de DNA y RNA, pero el número de microorganismos no se incrementó, por ello se ha sugerido que *T. pallidum* obtiene del hospedador ciertos nutrientes como los lípidos, que resultan imprescindibles para su multiplicación.

Gracias a la realización de estos cultivos, se han podido observar otras características de *T. pallidum* como los niveles bajos de O₂ que necesita para su crecimiento, aunque aún se desconoce cómo utiliza ese oxígeno, ya que carece de genes que codifiquen la síntesis

del ciclo tricarboxílico, de citocromos o de otros componentes típicos bacterianos pertenecientes a las vías de fosforilación oxidativa.

En un futuro se espera identificar los nutrientes y las actividades protectoras que le otorgan las células Sf1Ep (pueden mantenerse en condiciones óptimas durante 2 semanas con ligeros cambios de pH) a *T. pallidum* para que pueda crecer en un ambiente axénico.³

2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La sífilis es una infección crónica que se transmite generalmente por contacto sexual.¹ Se encuentra clasificada como una infección de transmisión sexual (ITS). Se puede transmitir por el semen, las secreciones vaginales, la saliva y la sangre (transfusiones durante la fase temprana de la enfermedad) de la persona infectada.⁷ *T. pallidum* puede llegar incluso al SNC y producir neurosífilis o llegar al ojo y provocar sífilis ocular.

Esta enfermedad se puede contraer al entrar en contacto con una llaga sífilica (chancro) durante las relaciones sexuales vaginales, anales u orales, ya que estas llagas pueden encontrarse en los genitales tanto masculinos como femeninos y en la boca o en zonas cercanas a ellos. Además, también puede transmitirse de madre a hijo durante el embarazo (sífilis congénita).⁴

Se pueden distinguir distintas fases en esta enfermedad ya que, se suceden episodios de actividad con períodos de latencia. Si no se trata en cualquiera de las fases, la enfermedad seguirá avanzando y puede dar lugar a graves problemas de salud. Cada una de las fases tiene diferentes signos y síntomas característicos.¹

Fase primaria. Pueden aparecer uno o varios chancros. Aparecerán en el lugar en el que se ha producido la entrada de la bacteria al organismo. Estos chancros suelen ser indoloros (pueden pasar desapercibidos), firmes y redondos. Normalmente, permanecen de 3 a 6 semanas y desaparecen aunque no se reciba tratamiento. Sin embargo, si no se trata en esta fase de la enfermedad, la probabilidad de que la enfermedad evolucione a la fase secundaria es mayor.⁴

Fase secundaria. Esta fase se caracteriza por la aparición de manchas (sarpullido) de color rojizo en las palmas de las manos, en las plantas de los pies o en la mucosa oral, aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. No suele producir picazón así que al igual que el chancro es muy probable que este síntoma pase desapercibido. Estas manchas pueden aparecer tras la curación del chancro o antes. Otra lesión típica de esta fase es el condiloma lata, que tiene aspecto de verruga y surge cerca de donde se encontraba el chancro.⁵

Otros síntomas que se pueden producir en esta fase son: fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenopatía), dolor de garganta, alopecia, dolor de cabeza, pérdida de peso, dolor muscular y fatiga. De la misma forma que en la fase primaria, se reciba o no tratamiento, los síntomas desaparecerán, pero si no se trata la enfermedad seguirá avanzando hacia una fase terciaria o hacia una fase de latencia.

Fase latente. No hay signos ni síntomas de la sífilis,⁴ pero se puede detectar a partir de las pruebas serológicas.¹

Esta fase se puede dividir en fase latente temprana, si la infección se produjo hace menos de un año y en fase latente tardía si la infección se produjo hace más de un año.⁵

Fase terciaria. Es la fase más grave y se suele producir entre 10 y 30 años después de que se produjera la infección. La mayoría de los infectados no evolucionan a esta fase, sólo aproximadamente el 33%. En esta fase se producen unas manifestaciones clínicas características:

1. Goma sifilítica: lesión granulomatosa de gran tamaño que aparecerá en la piel, pero que puede llegar a afectar a distintos órganos.
2. A nivel cardiovascular: inflamación y destrucción del vasa vasorum de la aorta descendente, lo que aumenta la probabilidad de la formación de un aneurisma.¹

Neurosífilis. El microorganismo se puede diseminar a distintos órganos y llegar al SNC. Puede ocurrir en cualquier fase de la infección y la probabilidad es mayor cuando no se ha recibido tratamiento.⁵ La coinfección con VIH acelerará la aparición de complicaciones neurológicas como meningitis.

- **Neurosífilis asintomática.** Cursa sin signos ni síntomas neurológicos, pleocitosis y proteinorraquia leves.
- **Sífilis meníngea aguda.** Suele ocurrir tras 2 años de haberse producido la primoinfección. Cursa con cefaleas, náuseas, vómitos y rigidez de nuca. Si se produce una mayor inflamación pueden producirse crisis convulsivas, afasia, hemiplejía y confusión - delirio.
- **Neurosífilis meningovascular.** Se puede presentar tras 10 años de haber adquirido la infección. Los signos y síntomas más característicos son vértigo, nistagmo, diplopía, síndrome de Horner (parálisis de músculos oculares) e incluso coma.
- **Demencia parálítica progresiva (DPP).** Se caracteriza por meningoencefalitis crónica con degeneración neuronal. Puede dar lugar a irritabilidad, fatiga, cambios de personalidad, agresividad, ataxia, afasia, confusión, convulsiones, pérdida de fuerza de las extremidades.
- **Tabes dorsal.** Mieloneuropatía crónica y de progresión lenta. El daño se produce en las raíces sensitivas posteriores y en los ganglios espinales. Se manifiesta con dolores esporádicos en las extremidades inferiores, dolor epigástrico paroxístico (se irradia a otras zonas), náuseas, vómitos, dolor cólico intenso (menos frecuente), trastornos en la deglución y disnea, parestesias, vejiga hipotónica e impotencia. Se puede producir tras 18 - 30 años de la primoinfección.⁷

Sífilis y VIH. La probabilidad de que se produzca una coinfección es muy alta, esto puede agravar las manifestaciones clínicas, sobre todo a nivel neurológico. Por ello, en un paciente con sífilis siempre se debe hacer la prueba de detección de VIH.⁴

2.3 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN

Según una estimación de la OMS, aproximadamente 17,7 millones de personas de entre 15 y 49 años tenían sífilis en 2012, y se estima que cada año se producen 5,6 millones de nuevos casos. Las infecciones de sífilis que se producen en el continente africano representan más del 60% del total de los casos. Se estima que hay unos 36 millones de casos en todo el mundo.²⁵

En los países subdesarrollados la población que presenta un mayor riesgo son los trabajadores sexuales y sus clientes aunque, en general, el número de casos en la población heterosexual ha disminuido.

En un estudio reciente realizado en Johannesburgo, Sudáfrica, el 21% de las mujeres que participaron tenían anticuerpos (Ac) que sugerían una infección pasada o actual y el 3% tenían una infección activa.

En otro estudio realizado en distintas regiones de Sudán, demostró una alta seroprevalencia, 8,9% en algunas zonas.

En Uganda, tras someter a un estudio a más de 1.000 trabajadores sexuales, se observó que el 21% de ellos eran seropositivo en sífilis y el 10% tenía una infección activa.

Por otro lado, en los países emergentes, como es el caso de China, se ha producido una disminución en toda la población. En el caso de los trabajadores sexuales, la prevalencia es del 5% (10% en aquellos que ejercen en la calle y un 2% en aquellos que lo ejercen en establecimientos) y de un 3% en sus clientes.

En el caso de los países desarrollados, ha descendido la prevalencia en hombres y mujeres heterosexuales. Sin embargo, desde 1998 los casos entre hombres homosexuales se han incrementado tanto en Estados Unidos como en el Este de Europa. En el 2015, en Estados Unidos, 309 casos de cada 100.000 personas se registraron en la población masculina homosexual, 2,9 de cada 100.000 en la población masculina heterosexual y 1,4 de cada 100.000 en la población femenina.

En Canadá, la incidencia de sífilis es 300 veces mayor en la población masculina homosexual que ha dado positivo en VIH.⁶

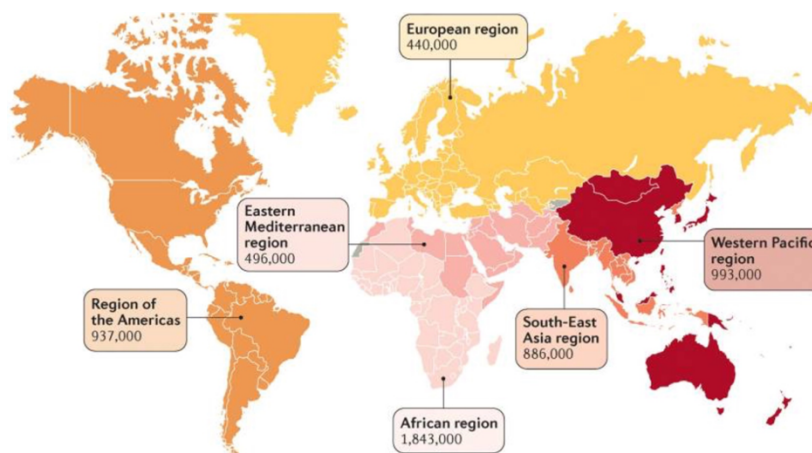


Figura 4. Incidencia de sífilis en el mundo⁶

2.4 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La única manera de evitar que se produzca el contagio por sífilis o de cualquier ITS, es no tener relaciones sexuales. Las personas sexualmente activas deben:

- Mantener una relación monógama y que esta persona se haya hecho la prueba de detección de la sífilis.
- Utilizar preservativos, ya que pueden prevenir el contacto directo con el chancro, aunque en ocasiones, este chancro se encuentra en zonas que el preservativo no protege.
- Las embarazadas deben hacerse la prueba de detección de la sífilis en la primera visita prenatal.
- Realizar las pruebas de detección regularmente aquellas personas que están infectadas por el virus del VIH, las que tengan parejas cuyo resultado de la prueba fue positivo y aquellos hombres que mantengan una relación homosexual.⁵

3. OBJETIVOS

Este trabajo pretende profundizar sobre los factores de virulencia y la acción inmunológica de *T. pallidum* y con ello evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico. Además, analizar el aumento de la aparición de nuevos casos de sífilis.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado la revisión bibliográfica de webs oficiales, artículos científicos y libros actualizados sobre el tema. La mayoría de información se ha obtenido de informes de la OMS, PubMed (Nature, BMC Structural Biology, The Protein Society, BioMed, Allergy y PLoS Pathogens) y CDC.



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 FACTORES DE VIRULENCIA

Únicamente se han identificado 18 proteínas de las 978 que se predice que tiene *T. pallidum*, lo que supone un 1,8% del proteoma.²⁵

Aunque las manifestaciones clínicas de la sífilis se deben a la respuesta inflamatoria por parte del hospedador, aún no se conocen todos los mecanismos utilizados por *T. pallidum* para generar este daño tisular. La capacidad que tiene para diseminarse por el hospedador y para que se produzca su extravasación es fundamental para la patogénesis de *T. pallidum*. Al igual que en otros patógenos invasivos, esta capacidad se debe a distintas moléculas que se expresan en su superficie.

Normalmente, esta espiroqueta se clasifica como Gram negativa debido a su doble membrana, pero en la membrana externa no tiene lipopolisacáridos y está compuesta por fosfolípidos diferentes a los que se encuentran en las bacterias Gram negativas. Lo más abundante en el interior del microorganismo son las lipoproteínas. La escasez de estos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) en su parte externa, impide la activación de la respuesta innata por parte del hospedador y esto ayuda a que la espiroqueta pueda multiplicarse y diseminarse (facilita la persistencia). Por ello se le conoce como el patógeno sigiloso.⁶

Lipoproteínas. Algunas se expresan hacia la superficie de la membrana externa y por ello, pueden estar implicadas en la unión del microorganismo al hospedador. Se han identificado pocas adhesinas de esta espiroqueta (Tp0136, Tp0435, Tp0155, Tp0483 y Tp0751), de éstas las más estudiadas son:

- **Tp0751**, también llamada pallilina.⁶ Esta lipoproteína favorece la diseminación de la espiroqueta en el hospedador. Tp0751 es la diana de los anticuerpos encargados de la opsonización, pero tiende a unirse a componentes de la matriz extracelular de las células endoteliales del hospedador (ECM) como la laminina (hay regiones específicas en Tp0751 para que se produzca esta unión), la fibronectina y el fibrinógeno. Tp0751 tiene una conformación de barril β formado por ocho láminas β , con estructura de tipo lipocalina (transporta lípidos u otros compuestos hidrófobos y por ello puede tener numerosos ligandos).⁸ Las estructuras de tipo lipocalinas, en procariotas, están implicadas en la homeostasis celular, la respuesta inflamatoria y la unión a receptores.

Se ha observado que la diseminación y la invasión de *T. pallidum* se lleva a cabo en 3 etapas: en la primera etapa, Tp0751 se une a los componentes de la ECM del hospedador y disminuye su motilidad. En la segunda etapa, Tp0751 se une a los receptores que se encuentran en las células endoteliales mediante regiones específicas. Estas interacciones podrían estar implicadas en la infectividad del patógeno. En la última etapa se produciría la extravasación del microorganismo al interior celular.

Tp0751 es similar al antígeno fHBP con estructura de tipo lipocalina de *Neisseria meningitidis*, que se incluye en la vacuna frente a este microorganismo, por lo tanto, Tp0751 podría ser fundamental para la síntesis de una posible vacuna frente a la sífilis.²⁷

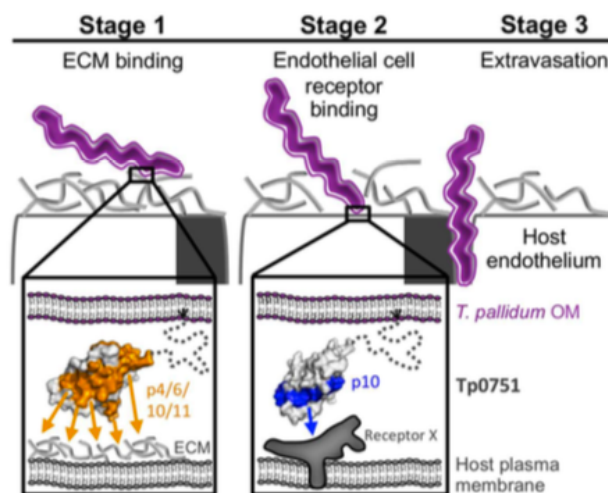


Figura 5. Etapas de la diseminación e invasión de *T. pallidum*.²⁷

- **Tp0435** o **Tp17**. Lipoproteína que presenta una conformación de barril β formado por ocho láminas β . En los conejos de experimentación infectados se ha observado que produce una mayor proliferación de los esplenocitos e induce la activación del TNF α , provocando un proceso inflamatorio. Se cree que al igual que Tp0751 también es capaz de unirse a distintos ligandos que se encuentran en el hospedador, como es el caso de la biotina, del retinol o de la feromona 2-(secbutil) tiazol.⁹

BamA. Fue la primera proteína que se identificó tras el descubrimiento del genoma de *T. pallidum* en 1998. Esta proteína tiene una secuencia similar a proteínas que se encuentran en la membrana externa de bacterias Gram negativas. Tiene estructura de barril β . Forma parte de la maquinaria de ensamblaje molecular de *T. pallidum*, que permite la inserción, en la membrana externa, de las proteínas transportadas desde el interior celular.

Proteínas Tpr. Se denominan proteínas de repetición porque ya se observaron las 12 clases de proteínas que componen esta familia en *T. denticola*, comensal de la cavidad bucal.

La proteína más importante es la **TprK** que se encuentra implicada en la capacidad de la espiroqueta de evadir el sistema inmune del hospedador.

Otras proteínas importantes son **TprC** y **TprI** que forman una estructura de barril β trimérico. Como se encuentran en la membrana externa, pueden estar relacionados con un aumento de la permeabilidad de la membrana, ya que al igual que algunas lipoproteínas también pueden actuar como diana de los anticuerpos encargados del proceso de opsonización por lo tanto, se puede considerar que tienen un papel similar que las porinas de las bacterias Gram negativas. También son importantes para que la espiroqueta sea capaz de captar u obtener los nutrientes necesarios del hospedador.

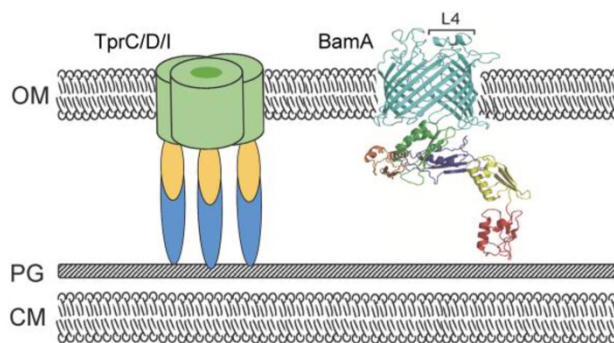


Figura 6. Estructura tridimensional y posición de las proteínas Tpr y BamA.²²

Maquinaria biosintética. La capacidad biosintética de *T. pallidum* es menor que en otros microorganismos, pero posee algunos mecanismos básicos para su supervivencia. Carece de fosforilación oxidativa por lo que no necesita la acción de citocromos ni el hierro para sintetizarlos. Tiene diversos mecanismos para ajustar la transcripción y el metabolismo en función de los nutrientes y de las señales que recibe. Para neutralizar la acción de ROS (superóxidos y peróxidos), que se producen por la actuación del sistema inmune del

hospedador, tiene diversas enzimas. Además, posee un complejo de transportadores ABC para el transporte de diversas moléculas desde el espacio periplásmico hasta el interior de la espiroqueta. Sólo tiene dos tipos de transportadores: **Tro**, que transporta zinc, manganeso y hierro; y **Znu**, que es específico para el transporte de zinc.⁶

Proteínas TPANIC. Se han identificado algunas de estas proteínas, pero se cree que esta espiroqueta tiene 175 proteínas de esta familia. Entre las que se han identificado, las de mayor relevancia son:

TPANIC_0262. Es un modulador transcripcional de las proteínas de la familia Tpr. En cuanto a estructura es similar a PrfA que se encuentra en *L. monocytogenes*.

TPANIC_0862. Es una isomerasa, que tiene cierta similitud con un factor de virulencia asociado a macrófagos (Mip) que se encuentra en *L. pneumophila*.

TPANIC_1033. Fosfolipasa cuya estructura y función se puede comparar con VipD de *L. pneumophila* y ExoU que se encuentra en *P. aeruginosa*.

Hay otras proteínas de esta familia que ejercen otras funciones como TPANIC_0126, TPANIC_0733 (moduladores de la actividad inmunitaria), TPANIC_0544, TPANIC_0579 (citotoxinas), TPANIC_0134, TPANIC_0854 (sialidasas) y TPANIC_0594 (implicado en la colonización y persistencia del patógeno).

Debido a que se localizan en la membrana externa, contribuyen a la adhesión e invasión del microorganismo en el hospedador. Además, pueden estar involucradas en la resistencia farmacológica evitando la acción del fármaco.²⁵

5.2 RESPUESTA INMUNITARIA

Cuando se produce el contacto con una persona infectada, *T. pallidum* se va a adherir a las células epiteliales del hospedador y a los componentes de la matriz extracelular, siendo muy importantes en esta adherencia la laminina y la fibronectina. Tras esto, comenzará su multiplicación y su diseminación hacia linfa y sangre ayudados por su motilidad flagelar.⁶ Su tiempo de reproducción es de aproximadamente 30 horas cuando el paciente se encuentra en la fase primaria.

Durante la aparición del chancro, se produce un infiltrado vascular de linfocitos T CD4+ y CD8+, macrófagos y plasmocitos. Se produce la diferenciación de los linfocitos Th1. Debido a la liberación de distintas citoquinas (IFN γ , TNF α e IL-6) se activan los macrófagos que se encargarán de fagocitar a los microorganismos opsonizados previamente. Esto se traduce en la desaparición del chancro.

Tras la desaparición de la lesión, se pueden producir otras complicaciones dermatológicas que se deben al infiltrado vascular de linfocitos T, macrófagos y plasmocitos. Sin embargo, también puede ocurrir que los síntomas de la fase primaria y secundaria se superpongan o que directamente el paciente pase a la fase latente de la infección y no experimente otras complicaciones.

Durante la fase secundaria, la diseminación del microorganismo hacia distintos órganos o tejidos provoca un aumento de la inflamación vascular y de la angiogénesis. Esta última

puede ser muy importante para la bacteria para obtener los nutrientes necesarios del hospedador, debido a su limitada capacidad metabólica; y para facilitar su acceso a otros tejidos. Se ha comprobado en pacientes en esta fase, que la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es baja, por lo que otro factor de crecimiento es el que debe estar implicado en la angiogénesis.

La sífilis terciaria se caracteriza por la infiltración de las células inflamatorias en la pared de los vasos alrededor de las lesiones. Estas lesiones típicas de esta fase pueden provocar un daño importante en las paredes arteriales, causando ateromatosis. Si no se trata en esta fase, el daño producido por la infiltración de estas células puede aumentar la formación de aneurismas y trombos.

Recientemente, se ha demostrado que el antígeno que tiene una mayor expresión en *T. pallidum* tiene un papel fundamental en la modulación de la liberación de citoquinas y por consiguiente, en la respuesta inmune del hospedador. Este antígeno **TpF1** interactúa con los neutrófilos y los monocitos modulando su actividad. Además, se encarga de estimular la proliferación y migración de las células endoteliales, que dependen de la expresión de IL-8. TpF1 también puede estar implicado en la activación de la cascada de coagulación. Por su parte, IL-8 puede activar a CREB y NF- κ B que son factores de transcripción. La activación de CREB depende de los niveles de AMPc y a su vez, TpF1 aumenta los niveles de este segundo mensajero, por lo que también está implicado.

La expresión de IL-8, CCL-20 y los factores de transcripción (TF) pueden contribuir a la exacerbación de los síntomas de la infección.^{1,23}

A medida que avanza la infección, el aumento de linfocitos T puede mantener constante el número de espiroquetas, esto daría lugar a la fase latente de la enfermedad. Cuando este equilibrio se vea alterado se producirá un aumento en el número de bacterias, por lo que aparecerán síntomas más graves y el enfermo pasará a la fase terciaria. Este desequilibrio se puede deber a mecanismos que ponga en marcha la bacteria o a la respuesta exacerbada del sistema inmune del hospedador.⁶

Aún se desconocen todos los factores implicados en la cascada de activación que estimula la proliferación de las células endoteliales y de la cascada de activación que desencadena la angiogénesis. En un futuro podrán utilizarse como dianas terapéuticas para la creación o utilización de nuevos fármacos.²³

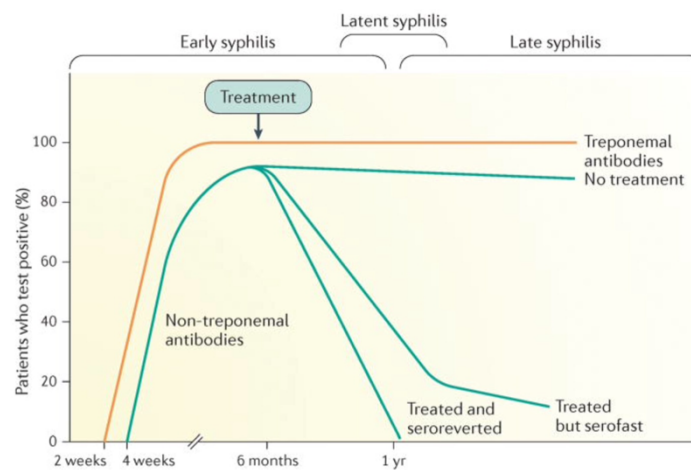


Figura 7. Evolución de la infección con y sin tratamiento.⁶

Se ha observado en el DNA de *T. pallidum*, que los genes que regulan la recombinación y la reparación ocupan una pequeña zona del DNA, por lo que, si se altera, *T. pallidum* no tendría capacidad para repararlo, así que estos genes pueden ser una buena diana terapéutica.²⁴

5.3 DIAGNÓSTICO

En las etapas tempranas de la enfermedad, fase primaria y secundaria, se puede detectar *T. pallidum* mediante un **examen microscópico directo** utilizando una muestra procedente de la lesión o chancro que aparece en estas fases de la infección. La muestra se puede observar en un microscopio de campo oscuro, pero se debe comparar con otra muestra en la que haya Treponemas no patógenos (*T. denticola*) a partir de una muestra gingival, por lo que la microscopía en campo oscuro no está indicada para lesiones que se encuentren en la cavidad oral. Además, resulta un inconveniente en ciertas situaciones, ya que es probable que no se tenga acceso a este tipo de microscopía. También, a partir de esta muestra se puede detectar el microorganismo utilizando una **técnica de inmunofluorescencia directa frente *T. pallidum* (IFD-TP)**, con esta prueba se pueden detectar y diferenciar los Treponemas patógenos de los no patógenos mediante una reacción Ag-Ac. Se utiliza la muestra tomada de la lesión oral, vaginal o rectal y se añade la inmunoglobulina anti *T. pallidum* marcada con isotiocianato de fluoresceína y se observa la preparación bajo un microscopio de fluorescencia. Esta prueba presenta una alta sensibilidad y puede ser una opción a la microscopía en campo oscuro.^{10, 12}

Sin embargo, el análisis más común es el serológico. Es una prueba específica, sensible y reproducible por lo que se puede utilizar para la detección y el diagnóstico de la sífilis y para realizar un seguimiento de la enfermedad. Hay dos tipos de pruebas, las no treponémicas y las treponémicas.¹¹

Pruebas no treponémicas. Se basan en la detección de Ac no treponémicos (IgG e IgM) activados por el sistema inmune del hospedador frente a Ag preparados con sustancias como la lecitina, el colesterol o la cardiolipina, que se liberan como resultado del daño celular producido por cualquier patología, dispuestos en una solución alcohólica. Hay varios tests para la detección de estos Ac, pero fundamentalmente se utilizan dos: **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory) y **RPR** (Rapid Plasma Reagin). Se debe mezclar el suero del paciente (IgG, IgM) con la solución alcohólica que contiene los Ag. Tras esto se producirá la reacción de floculación en la muestra, que en el caso de la prueba VDRL se debe leer en un microscopio. Aportan datos cuantitativos sobre el progreso (actividad) de la enfermedad y sobre la respuesta al tratamiento. Ambas pruebas son igual de válidas, pero si se realiza en un individuo uno de los dos tests, en las pruebas siguientes se debe llevar a cabo el mismo test y por el mismo laboratorio, ya que los resultados de un tipo de test y otro no se pueden comparar directamente.^{10, 13}

La prueba VDRL es la única que está validada para la detección de Ac no treponémicos en el LCR, por lo que se utiliza para el diagnóstico de neurosífilis.

Otras pruebas no treponémicas: **TRUST** (Toluidine Red Unheated Serum Test), **USR** (Unheated Serum Reagin), **ELISA**.¹³

Debido a que no se miden Ac específicos de *T. pallidum*, se pueden producir falsos positivos, ya que el aumento de las IgG e IgM se puede producir por otros factores como otras infecciones (VIH), enfermedades autoinmunes, embarazos, uso de drogas de abuso y edad avanzada. Pueden dar lugar a falsos negativos en sífilis latente y en sífilis terciaria.¹⁰

Pruebas treponémicas. Estas pruebas sirven para cuantificar los anticuerpos específicos frente a Ag de *T. pallidum* y para confirmar los resultados positivos de las pruebas reagínicas, ya que producen muy pocos falsos positivos. Aunque al contrario de lo que ocurre con las pruebas no treponémicas, no son útiles para un seguimiento de la respuesta al tratamiento, ya que son positivas incluso en pacientes tratados y curados.^{1, 13}

Estos tests son: **FTA-ABS** (Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed) para el diagnóstico de neurosífilis, un resultado negativo puede ser más sensible que VDRL; **TPPA** (*T. pallidum* Passive Particle Agglutination); **TPHA** (*T. pallidum* Hemagglutination Assay) utilizado en Europa; **EIAs** (Various Enzyme Immunoassay) y **CIA** (Chemiluminescence Immunoassay).^{1, 10, 13}

	Examen microscópico directo	Pruebas no treponémicas	Pruebas treponémicas
Sífilis primaria ¹	Positivo	Negativo	Negativo
	Positivo	Positivo	Negativo
	Negativo	Positivo	Positivo
Sífilis secundaria	Posible	Positivo	Positivo
Sífilis latente < 1 año	No	Positivo o Negativo ²	Positivo
Sífilis latente > 1 año	No	Positivo o Negativo ²	Positivo
Sífilis terciaria	No (observar síntomas)	Negativo	Positivo
Neurosífilis	No (observar síntomas y leucocitosis)	VDRL en LCR positivo	Positivo

¹Las pruebas serológicas serán positivas entre 1 y 4 semanas después de contraer la infección.

²Con el paso del tiempo, a medida que evoluciona la enfermedad, estas pruebas se volverán negativas.¹³

La realización de un solo test serológico resulta insuficiente para el diagnóstico de sífilis, puede dar lugar a falsos negativos en individuos que se encuentran en la fase de sífilis primaria y falsos positivos en individuos que no tienen sífilis.

A pesar de que la prueba no treponémica realizada sea positiva, se debe realizar la prueba treponémica para confirmar la infección. De igual manera, si el test no treponémico da negativo también se debe realizar un test treponémico para confirmar el resultado. Si esta segunda prueba treponémica es positiva puede ser que el individuo haya recibido tratamiento frente a la infección anteriormente, por lo que no necesitará tratamiento adicional, pero se debe descartar que se trata de una nueva exposición, por lo que se recomienda repetir la prueba no treponémica a las 2 o 4 semanas. A los que no han recibido tratamiento anteriormente, se les recomienda comenzar el tratamiento y se les tratará como sífilis latente tardía si el diagnóstico no sugiere una infección reciente. Si la prueba treponémica es negativa, el riesgo y la probabilidad de padecer sífilis es baja.

Para individuos con VIH, las pruebas serológicas son válidas, pero las no treponémicas pueden dar lugar a resultados inusuales, por ello cuando las pruebas no coincidan con los síntomas presentados, se podría recurrir a otro tipo de pruebas como una biopsia o una PCR.¹⁰

Las **pruebas rápidas** tienen varias ventajas con respecto a las pruebas anteriormente citadas:

- Rápidas, los resultados se pueden obtener entre 15 - 30 minutos después.
- Fáciles de utilizar.
- Facilidad para interpretar el resultado.
- Conservación, no requiere refrigeración.

Se encuentran englobadas en el grupo de pruebas treponémicas y presentan una sensibilidad y especificidad similar pero levemente inferior, por lo que sólo pueden utilizarse para un diagnóstico inicial.

Se recomiendan sobre todo en embarazadas, para evitar la sífilis congénita y en personas que tengan un riesgo elevado de contraer sífilis (trabajadores sexuales y sus clientes; homosexuales, fundamentalmente del sexo masculino y personas que utilicen drogas de abuso intravenosas).¹²

5.4 TRATAMIENTO Y RESISTENCIAS

La penicilina G (bencilpenicilina), administrada por vía parenteral, es el fármaco de elección para el tratamiento contra la sífilis en todas sus fases. La dosis, la preparación (penicilina G benzatina, penicilina G procaína y penicilina G sódica) y la duración del tratamiento dependerán de la fase en la que se encuentre y de las manifestaciones clínicas.

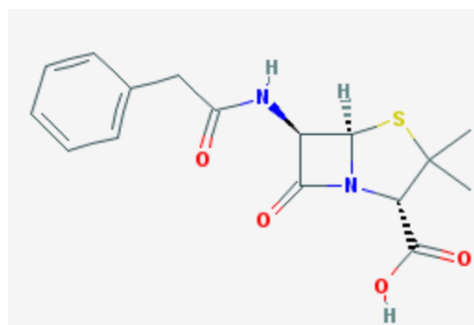


Figura 8. Penicilina G²⁶

El tratamiento de la sífilis latente y la sífilis terciaria tendrá una duración más prolongada, ya que *T. pallidum* es un microorganismo que se replica lentamente.

La elección de la preparación de penicilina G que se administrará es muy importante porque esta espiroqueta es capaz de llegar al SNC y al humor acuoso. Una combinación de varias penicilinas no es recomendable para el tratamiento de esta infección.

Tras la administración de la penicilina G, en las primeras 24h se puede producir un efecto adverso conocido como **reacción de Jarisch - Herxheimer** que consiste en dolor de cabeza, mialgia y fiebre. Es más frecuente en individuos con sífilis primaria porque la carga microbiana es mayor. Se pueden utilizar antipiréticos para intentar paliar estos síntomas.

Sífilis primaria y secundaria. El tratamiento de una única dosis de penicilina G benzatina por vía parenteral (2.400.000 UI IM) ha resultado eficaz en la curación de las lesiones y para prevenir la infección por transmisión sexual. El uso de amoxicilina o de otros antibióticos no ha demostrado un aumento de eficacia en estos casos.

En casos de alergia a la penicilina, se recomienda el tratamiento con doxiciclina 100 mg por vía oral/12h durante 14 días y tetraciclina 500 mg/6h durante 14 días, el inconveniente es su administración durante mucho tiempo y además, las tetraciclinas pueden causar molestias gastrointestinales y otros efectos adversos.

Se ha sugerido también la utilización de ceftriaxona 1 - 2 g/24h por vía IM o IV durante 10 - 14 días.

La azitromicina (2 g por vía oral) ha resultado eficaz en algunas poblaciones, aunque no se utiliza como primera elección, sólo cuando el tratamiento con penicilina o doxiciclina no son eficaces. No se debe utilizar en individuos con VIH ni en embarazadas.

Sífilis latente. En este caso lo que se busca con el tratamiento es evitar las complicaciones y la transmisión vertical (madre - feto), ya que en esta fase no se puede transmitir sexualmente.

Si la sífilis latente es temprana se recomienda una única dosis de penicilina G benzatina 2.400.000 UI IM y si la sífilis es tardía, penicilina G benzatina 7.200.000 UI IM administrado en 3 dosis de 2.400.000 UI IM a intervalo de una semana.

La efectividad del tratamiento alternativo en casos de alergia a la penicilina no está demostrada, pero se recomienda el tratamiento con doxiciclina (100 mg/12h) y tetraciclina (500 mg/6h).

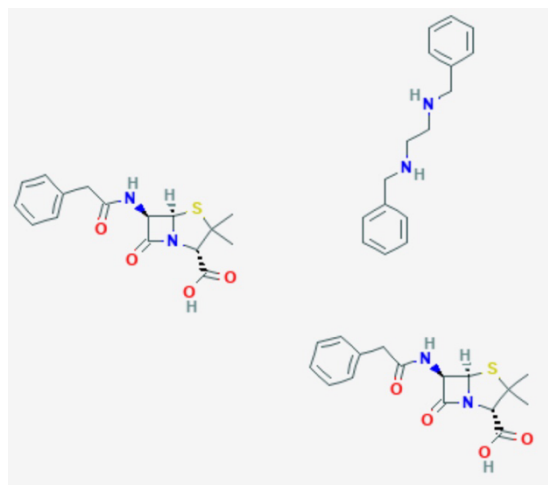


Figura 9. Penicilina G benzatina ²⁶

Sífilis terciaria. Si el análisis del LCR es normal y solo se presentan complicaciones cardiovasculares y las características gomas sífilíticas, el tratamiento consistirá en la administración de penicilina G benzatina 7.200.000 UI administrada en 3 dosis de 2.400.000 UI IM a intervalo de una semana.¹⁰

En casos de alergia a la penicilina o en embarazadas alérgicas a la penicilina, se debería consultar a un especialista (alergólogo) porque se podría realizar el proceso de insensibilización a la penicilina, que consiste en suministrar dosis bajas de penicilina por vía oral o intravenosa cada 15 - 20 minutos durante 4 horas, tras este proceso la mayoría de pacientes pueden recibir la dosis recomendada de penicilina como tratamiento. Como esta insensibilización es temporal, se debería repetir si el paciente necesitara más dosis de penicilina.¹⁴

Neurosífilis. Si se presenta con sífilis ocular se deberá tratar con penicilina G sódica (18 - 24 millones UI/24h IV, administrar 3 - 4 millones UI/4h) durante 10 - 14 días.

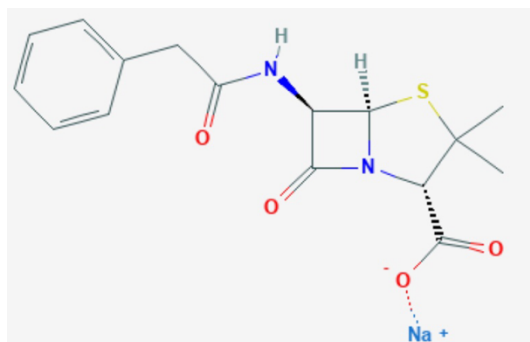


Figura 10. Penicilina G sódica²⁶

Tratamiento alternativo: penicilina G procaína 2.400.000 UI IM/24h. Probenecid 500 mg/6h vía oral durante 10 - 14 días.

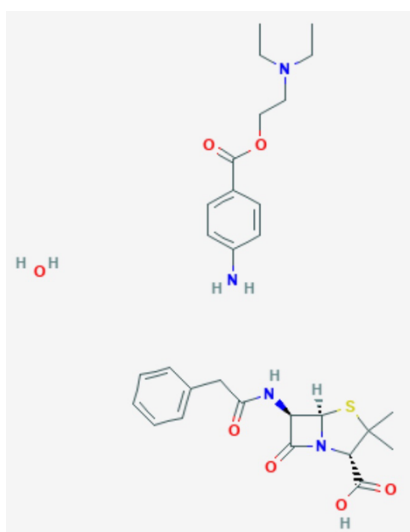


Figura 11. Penicilina G procaína²⁶

Como la duración del tratamiento es menor que en otros casos, se podría completar con una dosis de penicilina G benzatina de 2.400.000 UI IM a la semana durante 3 semanas.

Con el recuento de leucocitos se puede medir la efectividad del tratamiento. Si no disminuye después de 6 meses de tratamiento y tanto el recuento de células del LCR como las proteínas no son normales tras 2 años de tratamiento, se debería volver a tratar.

La alternativa al tratamiento sobre todo en casos de alergia es la administración de ceftriaxona 2 g por vía IM o IV durante 10 - 14 días. Es posible que se produzca una reacción de sensibilidad cruzada entre la penicilina y la ceftriaxona, para evitarlo se debería tratar con una cefalosporina de tercera generación.

Tratamiento en pacientes con VIH. En pacientes con sífilis en cualquiera de sus fases y VIH, el riesgo de padecer neurosífilis o complicaciones más graves debido a la neurosífilis es mayor.

En estos casos, se procederá a administrar el tratamiento recomendado en cada fase de la infección (sífilis primaria, secundaria, latente o terciaria), ya que no se ha demostrado la eficacia de los tratamientos alternativos frente a la sífilis en pacientes con VIH.

El tratamiento con azitromicina no está recomendado en pacientes con VIH y sífilis primaria o secundaria.

Tratamiento en embarazadas. Tanto para la prevención de la transmisión al feto como para tratar a la madre, se administrará penicilina G, la dosis dependerá de la fase de la infección en la que se encuentre la madre.

La tetraciclina y la doxiciclina están contraindicadas en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La eritromicina y la azitromicina no se deben usar porque no son eficaces para tratar la infección de la madre ni la del feto. Además, no hay datos suficientes para recomendar el uso de ceftriaxona.

Debido a estas contraindicaciones, en caso de alergia a la penicilina, se optaría por realizar el proceso de insensibilización.¹⁰

Resistencias. La azitromicina no se recomienda como tratamiento para la sífilis, ya que se ha observado que *T. pallidum* ha desarrollado una mutación de las bases en el gen que codifica al RNA 23S, componente de la unidad 50S del ribosoma bacteriano y a la que se unen los macrólidos para ejercer su actividad. Esta resistencia se ha registrado en América del Norte y Europa.¹⁹

Las RNA polimerasas de *T. pallidum* son resistentes a la acción de la rifampicina.²⁴

5.5 CASOS ESPECIALES: SÍFILIS OCULAR Y SÍFILIS CONGÉNITA

Debido al aumento de casos de sífilis en estos últimos años a nivel mundial, también se ha observado una mayor incidencia de **sífilis ocular**, que hasta ahora era una manifestación rara de la enfermedad. *T. pallidum* es capaz de infectar los tejidos oculares provocando uveítis posterior, panuveítis (más comunes), uveítis anterior, neuropatía óptica, vasculitis retiniana o queratitis ocular. Estas manifestaciones pueden dar lugar a hiperemia, visión borrosa, disminución de la visión e incluso ceguera. La sífilis ocular se puede producir en cualquier fase de la infección. Se ha observado un mayor riesgo de sufrir sífilis ocular en aquellos pacientes que tienen una infección por VIH, además puede estar asociado a la neurosífilis, por ello, en pacientes que padezcan estas complicaciones se debe llevar un mayor control de la enfermedad realizando exámenes oftalmológicos periódicamente y atendiendo a los posibles síntomas que se pudieran producir. Como tratamiento se administra una dosis de penicilina G sódica o ceftriaxona, ambas por vía IV junto con corticoides.^{15, 16, 17, 18}

A pesar del aumento de casos de sífilis ocular, el incremento de la incidencia de la **sífilis congénita** es mayor. Según la OMS, la transmisión vertical de sífilis es la segunda causa de mortalidad fetal prevenible sólo por detrás del paludismo. Puede provocar aborto espontáneo y muerte fetal. Los neonatos pueden nacer con síntomas como anemia grave, ictericia, hepato y esplenomegalia, deformación de huesos, ceguera, sordera u otros problemas neurológicos. Esto se puede evitar sometiendo a la embarazada a una prueba diagnóstica de sífilis y si es positiva, tratando a la madre lo antes posible. Si se somete al neonato a la prueba diagnóstica su interpretación se puede ver dificultada por la

transferencia de IgG de la madre durante el embarazo, por ello no se recomienda realizar pruebas treponémicas, en estos casos se optará por pruebas no treponémicas. El tratamiento recomendado es la administración de penicilina G sódica 100.000 - 150.000 UI/Kg/día que se debe administrar con la dosis de 50.000 UI/Kg IV cada 12h durante la primera semana de vida y después cada 8 horas hasta alcanzar los 10 días de duración; otra opción es la de administrar penicilina G procaína 50.000 UI/Kg IM una dosis diaria durante 10 días; y la última opción sería la administración de penicilina G benzatina 50.000 UI/Kg IM una única dosis. El tratamiento elegido dependerá de los análisis serológicos del neonato, si la madre ha recibido tratamiento o no, o si es una reinfección.^{10, 18, 21}

6. CONCLUSIÓN

La sífilis es una infección que en los últimos años su incidencia ha aumentado a nivel global, pero sobre todo en Estados Unidos y Europa como recoge un informe publicado por CDC en el que indica que en 2017 se han producido 2.3 millones de nuevos casos de ITS, entre ellas la sífilis. Además, es una infección que puede dar lugar a unas manifestaciones clínicas que disminuirán la calidad de vida del paciente y pueden resultar estigmatizantes si no se trata. Actualmente, esta enfermedad es curable, en muchos casos por una única dosis de penicilina lo que puede desviar la atención hacia otras ITS que se consideran más graves porque el tratamiento no es tan efectivo o porque no tienen cura. Sin embargo, *T. pallidum* ha ido desarrollando ciertas resistencias a algunos antibióticos como los macrólidos e incluso en personas alérgicas a la penicilina el tratamiento con otros antimicrobianos puede no resultar tan efectivo. Por lo tanto, resulta necesario seguir investigando la estructura de esta espiroqueta, ya que hay muchos mecanismos y moléculas que aún no se conocen que podrían ser útiles para la aplicación de nuevos tratamientos, incluso para la síntesis de una vacuna. Estos avances podrían evitar un posible vacío terapéutico si *T. pallidum* desarrolla resistencias a la penicilina como ha ocurrido con otros microorganismos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lukehart SA. Enfermedades infecciosas: Enfermedades causadas por espiroquetas. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19a ed. México: McGraw-Hill; 2016. p. 1132-1140.
2. Liu J, Howell JK, Bradley SD, Zheng Y, Zhou ZH, Norris SJ. Cellular Architecture of *Treponema pallidum*: Novel Flagellum Periplasmic Cone, and Cell Envelope as Revealed by Cryo-Electron Tomography. *J Mol Biol.* November 2010; 403 (4): 546-561.
3. Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. Long-Term *In Vitro* Culture of the Syphilis Spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio.* May/June 2018; Vol. 9, Issue 3: 153-18.
4. CDC.gov. Sífilis: Hoja informativa de los CDC. [última actualización 27 Jul 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/sifilis/stdfact-syphilis-s.htm>
5. Pinheiro P. Sífilis – Síntomas, VDRL y tratamiento [Internet]. Lisboa: MD.Saúde; 2008 [actualizado 29 Sept 2018; citado 5 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.mdsaude.com/es/2015/11/sifilis.html>
6. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 October; 3: 17073.
7. Carrada-Bravo T. Síndromes neuropsiquiátricos causados por *Treponema pallidum*. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2015; 53 (3): 175-186.
8. Jensen-Jarolim E, Pacios LF, Bianchini R, Hofstetter G, Roth-Walter F. Structural similarities of human and mammalian lipocalins, and their function in innate immunity and allergy. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016; 71: 286-294.
9. Brautigam CA, Deka RK, Liu WZ, Norgard MV. Insights into the potential function and membrane organization of the TP0435 (Tp17) lipoprotein from *Treponema pallidum* derived from structural and biophysical analyses. *The Protein Society.* October 2014; 24: 11-19.
10. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* [Internet]. 2015 [citado 19 Nov 2018]; 64 (3): 34-49. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm?s_cid=rr6403a1_w
11. IntraMed.net. Epidemiología actual de la sífilis. [última actualización 3 Jul 2017]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90919>
12. Estrada S. Las pruebas rápidas en la promoción, prevención y diagnóstico de la sífilis. *Asociación Colombiana de Infectología.* 2008; 12 (4): 287-296.
13. SEIMC.org. Diagnóstico Serológico de la Sífilis. [última actualización 2013]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/sifilis2.pdf>
14. AAAAI.org. Penicillin Allergy FAQ. [última actualización 2018]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/penicillin-allergy-faq>
15. Furtado JM, Arantes TE, Nascimento H, Vasconcelos-Santos DV, Nogueira N, Queiroz RP. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. *Sci Rep.* 2018 October; 8 (1):15902.
16. CDC.gov. Clinical Advisory: Ocular Syphilis in the United States. [última actualización 3 Nov 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/clinicaladvisoryos2015.htm>
17. Menard A, Meddeb L, Conrath J, Charrel RN, Colson P. Ocular syphilis, an old adversary is back in the old world too!. *An official International AIDS Society Journal.* October 2018; Vol. 32, Issue 16: 2433-2434.

18. CDC.gov. Sífilis congénita: hoja informativa de los CDC. [última actualización 20 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/sifilis/stdfact-congenital-syphilis-s.htm>
19. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr Opin Infect Dis*. February 2008; 21 (1): 83-91.
20. Radolf JD, Kumar S. The *Treponema pallidum* Outer Membrane. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018; 415: 1-38.
21. Taylor MM, Kamb M, Wu D, Hawkes S. Detección sistemática y tratamiento de la sífilis: integración con los servicios de atención a la infección por el VIH. *Boletín de la OMS*. 2017; 95 (9): 609-664. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/9/17-200923/es/>
22. Kumar S, Caimano MJ, Anand A, Dey A, Hawley KL, LeDoyt ME, et al. Sequence Variation of Rare Outer Membrane Protein β -Barrel Domains in Clinical Strains Provides Insights into the Evolution of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, the Syphilis Spirochete. *mBio*. May/June 2018; Vol. 9, Issue 3.
23. Pozzobon T, Facchinello N, Bossi F, Capitani N, Benagiano M, Di Benedetto G, et al. *Treponema pallidum* (syphilis) antigen TpF1 induces angiogenesis through the activation of the IL-8 pathway. *Sci Rep*. 2016; 6: 18785.
24. Chen X, Zhao M, Qu H. Cellular Metabolic Network Analysis: Discovering Important Reactions in *Treponema pallidum*. *BioMed Res Int*. May 2015; 2015: 328568.
25. Houston S, Lithgow KV, Osbak KK, Kenyon CR, Cameron CE. Functional insights from proteome-wide structural modeling of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, the causative agent of syphilis. *BMC Struct Biol*. 2018; 18 (1): 7.
26. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes for Health; 2004 [actualizado Nov 2018; citado 17 Dic 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
27. Parker ML, Houston S, Petrosová H, Lithgow KV, Hof R, Wetherell C, et al. The Structure of *Treponema pallidum* Tp0751 (Pallilysin) Reveals a Non-canonical Lipocalin Fold That Mediates Adhesion to Extracellular Matrix Components and Interactions with Host Cells. *PLoS Pathog*. September 2016; 12 (9).