

Preprint



**Pertenencia institucional**

**Resumen**

**Correspondencia**

**Palabras clave:**

**ORCID**

**Abstract**

**Key words:**

## UTILIDAD DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO PREDICTOR DE ACTIVIDAD Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON SÍFILIS: ESTUDIO APLICADO EN CUBA

Anelys García Salgado <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6611-8421>

Nelson Alvarez- Capote <sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0001-2865-2911>

Juan Carlos Navarro Guerrero <sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0003-5275-4971>

<sup>1</sup> Hospital “Ivan Portuondo”. Artemisa, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad autónoma de “Durango” Campus Culiacan México

\* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [anelysgarcía142@gmail.com](mailto:anelysgarcía142@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La sífilis representa una infección de transmisión sexual persistente, con limitaciones diagnósticas en contextos de bajos recursos. La necesidad de biomarcadores accesibles que complementen el diagnóstico clínico-laboratorial ha impulsado el estudio del volumen medio plaquetario (VMP) como parámetro hematológico de interés. **Objetivo:** Evaluar el valor del volumen plaquetario medio (VPM) como marcador de actividad y severidad en sífilis, tras tratamiento. **Métodos:** Estudio prospectivo aplicado (julio 2024–mayo 2025) en 88 pacientes con sífilis confirmada, medido al diagnóstico y a los 30 días post-penicilina benzatina. Se analizó VPM, distribución plaquetaria (IDP), conteo plaquetario y títulos VDRL. Estadísticas descriptivas, correlación de Pearson, t de Student y ROC fueron empleados. **Resultados:** El VPM se redujo significativamente durante la fase activa ( $6,9 \pm 1,1$  fL vs  $8,8 \pm 1,0$  post-tratamiento;  $p < 0,001$ ). Se observó correlación inversa con títulos VDRL ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ). La curva ROC mostró un área de 0,83 (IC 95%: 0,74–0,91), con sensibilidad de 81 % y especificidad de 76 % para un punto de corte de VPM  $< 7,5$  fL. **Conclusión:** El VPM es un marcador práctico, accesible y eficaz para monitorizar actividad y respuesta al tratamiento de la sífilis en entornos con recursos limitados, compatible con la práctica clínica primaria.

**Palabras clave:** Sífilis; Volumen plaquetario medio; Biomarcadores; Inflamación; Diagnóstico hematológico.

## **ABSTRACT**

**Background:** Syphilis remains a prevalent sexually transmitted infection with diagnostic limitations in low-resource settings. The need for accessible biomarkers has driven interest in mean platelet volume (MPV) as a potential hematological indicator. **Objective:** To evaluate the usefulness of mean platelet volume (MPV) as a marker of disease activity and severity in syphilis, before and after treatment. **Methods:** A prospective applied study was conducted between July 2024 and May 2025 including 88 patients with confirmed syphilis. MPV, platelet distribution width (PDW), platelet count, and VDRL titers were measured at diagnosis and 30 days after benzathine penicillin treatment. Descriptive statistics, Pearson correlation, paired t-test, and ROC curve analysis were used. **Results:** MPV was significantly lower during active syphilis (mean  $6.9 \pm 1.1$  fL) compared to post-treatment values (mean  $8.8 \pm 1.0$  fL,  $p < 0.001$ ). A moderate inverse correlation was found between MPV and VDRL titers ( $r = -0.57$ ,  $p < 0.01$ ). ROC curve analysis revealed an area under the curve (AUC) of 0.83 (95% CI: 0.74–0.91), with 81% sensitivity and 76% specificity for a cut-off of MPV  $< 7.5$  fL to identify active disease. **Conclusion:** MPV is a practical, cost-effective, and accessible biomarker for evaluating disease activity and monitoring treatment response in syphilis, particularly in resource-limited settings.

**Keywords:** Syphilis; Mean Platelet Volume; Biomarkers; Inflammation; Hematologic Diagnosis; Infectious Disease Monitoring.

## INTRODUCCIÓN

La sífilis es una de las infecciones de transmisión sexual que, superada solamente por el VIH/SIDA, ha tenido efectos devastadores en la humanidad y aún constituye un problema de salud. El contagio de la infección también puede ser de forma congénita a través de la placenta, por transfusión de sangre humana contaminada y por inoculación accidental directa. El *Treponema Pallidum*, se transmite por vía sexual, tanto por sexo oral, vaginal o anal, con una infectividad de alrededor del 30%. La transmisión vertical se puede dar en los primeros 4 años tras la infección con una mortalidad fetal de más del 30-40%. Es una infección que sin tratamiento evoluciona en diferentes fases. Según el tiempo transcurrido desde la infección al diagnóstico, se clasifica como sífilis precoz o tardía.<sup>1</sup>

Entre 2007 y 2017 se notificaron más de 260 000 casos confirmados de sífilis en 30 países europeos. Si bien las notificaciones anuales disminuyen ligeramente entre 2007 y 2010 (de casi 20 000 a un mínimo de 19 000 casos), aumentan continuamente a más de 33 000 casos en 2017. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece objetivos para una reducción del 90 % en la incidencia de sífilis entre 2018 y 2030. En países en los que por diferentes razones existen sistemas de salud precarios, el registro o tratamiento de ITS (infecciones de transmisión sexual) es deficiente o inexistente. En esos contextos, estas infecciones permanecen descontroladas.<sup>2</sup>

En América Latina de acuerdo con los datos publicados en la actualidad por la OMS, más de 1 millón de personas de 15 a 49 años se contagian cada día por una ITS que se puede curar. En total, se registran anualmente más de 376 millones de casos nuevos, dentro de estos se encuentran los de sífilis. Por ejemplo, en Chile entre el año 2010 y 2019, existe un aumento de 65% de los casos de sífilis (tasa de 19 por 100 000 en el 2010 y de 31,4 por 100 000 en el 2019).<sup>3</sup>

Cuba desde el 2010 tiene un aumento en el reporte de casos, con un total de 7 428 para una tasa de 67,0 por 100 000 habitantes en el año 2022. El comportamiento según sexo muestra que el masculino tiene una tasa de incidencia de sífilis superior a la del femenino 4159 para una tasa de 75,5, pero la de las mujeres no es despreciable, con 3 269 para una tasa de 58,7 casos por 100 000 habitantes en el año 2022. El diagnóstico de la sífilis varía de acuerdo a la etapa clínica de la enfermedad y recae fundamentalmente en hallazgos clínico-epidemiológicos unido a los resultados de laboratorio para confirmación. Las pruebas serológicas son las más utilizadas

para la confirmación de caso, aunque las mismas carecen de sensibilidad sobre todo en estadios tempranos de la infección, en los que toman valor las pruebas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, de sus siglas en inglés) a partir de muestras de exudados de lesiones ulceradas.<sup>4</sup>

Se pueden seguir dos tipos de diagnósticos, el indirecto y el directo. Para el método de diagnóstico indirecto se realizan las pruebas serológicas, que se dividen en no treponémicas y treponémicas. Las pruebas no treponémicas utilizan cardiolipina, lecitina y colesterol como antígeno; detectan anticuerpos IgM e IgG producidos frente a lípidos de las células dañadas por la infección, y frente a lipoproteínas y fosfolípidos del propio treponema. Estas no son específicas, se pueden usar para la detección inicial debido a su costo relativamente bajo, facilidad de uso y capacidad de cuantificarse para monitorear la terapia. Las pruebas no treponémicas incluyen RPR (Rapid Plasma Reagin) y VDRL (Venereal Disease Research Laboratory).<sup>5</sup>

Las pruebas treponémicas emplean antígenos procedentes de técnicas de clonación o del propio treponema y detectan anticuerpos específicos a estos, por lo que la respuesta de anticuerpos medida por cada prueba es diferente, en unas se detectan anticuerpos contra las células completas mientras en otras contra proteínas específicas. Entre estas pruebas se incluyen FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed), MHA-TP (prueba de microhemaglutinación para anticuerpos contra *T. pallidum*), TPHA (*Treponema pallidum* Haemagglutination Assay), TP-PA (*Treponema pallidum* Particle Agglutination), TP-EIA (inmunoensayo enzimático), CLIA (inmunoensayo de quimioluminiscencia), Western blot y pruebas rápidas.<sup>6</sup>

La respuesta de anticuerpos al patógeno TPA en suero ha sido estudiada tanto en animales como en humanos infectados. Los primeros anticuerpos en ser detectados son de tipo IgM y se producen alrededor de dos semanas después de la exposición a la espiroqueta, a éstos le siguen los de tipo IgG unas dos semanas más tarde. Luego del tratamiento en estadios primarios o secundarios el título de anticuerpos de clase IgM es casi indetectable pero la presencia de anticuerpos de clase IgG puede persistir por años independientemente de si se trató o no la enfermedad.<sup>7</sup>

En la búsqueda de incorporar en la práctica diaria biomarcadores más accesibles, tanto por disponibilidad operativa como por costo económico, surge un biomarcador anatómico informado en los hemogramas de rutina de todos los pacientes, el volumen plaquetario medio (VPM), que consiste en la medición geométrica del tamaño de las plaquetas. La vida media plaquetaria es aproximadamente de diez días y las características morfológicas y funcionales de las mismas están genéticamente determinadas en el momento de la fragmentación de su célula madre, el megacariocito medular, y reguladas por las concentraciones de citosina como trombopoyetina e IL-6(interleucina-6). En algunas enfermedades, se observan alteraciones específicas en los parámetros plaquetarios, que pueden, por tanto, utilizarse como marcadores diagnósticos de estas afecciones, sin embargo, en pacientes con inflamación en curso, la concentración creciente de citosinas proinflamatorias, principalmente IL-6, puede provocar la liberación de plaquetas. Esto está asociado con la estimulación de la generación de trombopoyetina por IL-6 y con un efecto directo de esta citosina sobre los megacariocitos.<sup>8</sup>

La IL-6 provoca un aumento de la ploidía de los núcleos megacariocíticos y un aumento del volumen del citoplasma, que en consecuencia conduce a la producción de una gran cantidad de plaquetas sanguíneas. El curso de una afección inflamatoria también se asocia con un mayor porcentaje de plaquetas grandes, probablemente debido a la síntesis intracelular de factores procoaguladores y proinflamatorios, la desgranulación de los gránulos y la iniciación de la reserva de plaquetas almacenada en el bazo. Simultáneamente, estas células migran rápidamente al sitio de la inflamación donde se activan y se desgastan. Esto parece explicar la caída de VPM en pacientes con inflamación en curso.<sup>9</sup>

Las plaquetas expresan una familia de receptores de señalización, conocidos como receptores de tipo Toll (TLR), que reconocen una variedad de estructuras moleculares que se encuentran en las bacterias, virus y hongos. El reconocimiento de estas moléculas conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias. La expresión de TLR en las plaquetas tiene un papel que desempeñar durante la inflamación infecciosa.<sup>9</sup>

Entre más aguda e intensa sea la inflamación, la activación y el consumo plaquetario, el VPM disminuye. En procesos más crónicos cuando la reactividad plaquetaria se estabiliza, el VPM tiende a incrementarse. Estas modificaciones en el VPM se han descrito en infecciones, sepsis,

apendicitis aguda, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Behcet, entre otras.<sup>10</sup>

En el 2015 en el hospital de enfermedades de la piel en Shanghai se realizó un estudio donde se observó que las plaquetas aumentaban significativamente en la sífilis primaria y secundaria, pero no en otras etapas de la sífilis. Estudios anteriores indicaron que IL-6, TNF (factor de necrosis tumoral) y IL-1 estaban elevados en pacientes con sífilis, especialmente en pacientes con sífilis primaria y secundaria. En los pacientes con infección persistente, las plaquetas de gran tamaño migran a los sitios inflamatorios y aumentan el consumo de macroplaquetas. Debido a que la sífilis es una enfermedad sistémica crónica, la disminución de MPV y PDW también puede ser causada por el consumo excesivo de plaquetas de gran tamaño durante el curso de la enfermedad. El estudio de Shanghai fue la primera evidencia de que los índices plaquetarios están asociados con la actividad en pacientes con sífilis. No se conocen los mecanismos específicos por el cual se modifican los índices plaquetarios pero las investigaciones han demostrado que IL-6, IL-1, TNF, M-CSF (factor estimulante de colonias macrofágicas) y G-CSF (factor estimulante de colonias granulocíticas) podrían modular el tamaño de las plaquetas en enfermedades inflamatorias en curso, especialmente la citosina IL-6. Como la alternancia de los índices plaquetarios refleja la alteración de funciones, este estudio puede sugerir la base para una mayor aclaración del mecanismo subyacente de cómo las plaquetas participan en la respuesta inflamatoria y la patogénesis de la sífilis.<sup>10</sup>

### **Justificación del estudio**

La detección temprana y el tratamiento oportuno de la sífilis han demostrado disminuir la tasa de complicaciones a lo largo de los años en individuos con este diagnóstico. Actualmente sigue siendo un problema importante de salud. No todas las áreas del sector de salud en Cuba cuentan con marcadores de actividad de infección bacteriana, ya que son de difícil acceso por sus costos altos. Hasta la fecha en el contexto nacional no se han realizado estudios donde se evalúe la utilidad del VPM como marcador de infección bacteriana para sífilis. Se necesita contar con alternativas de marcadores de infección bacteriana, de fácil acceso y costo bajo en el mercado, para junto a otros parámetros evaluar la actividad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento en un período breve. En el campo de la hematología el plaquetograma constituye una herramienta de gran ayuda diagnóstica para entidades de origen infeccioso, con la que el

clínico puede interpretar la respuesta medular durante el seguimiento del proceso infeccioso sin necesidad de un procedimiento invasivo como sería el aspirado medular.

### **Hipótesis**

El volumen plaquetario medio es un indicador de actividad sifilítica.

### **Aportes Del Estudio**

- Propone una herramienta hematológica accesible para el monitoreo dinámico de la actividad sifilítica.
- Favorece el uso de marcadores plaquetarios en contextos clínicos de baja disponibilidad de pruebas especializadas.
- Contribuye al fortalecimiento interdisciplinario entre hematología, infectología y microbiología.
- Posibilita el desarrollo de protocolos aplicables en atención primaria y hospitalaria en Cuba y otros países con condiciones similares.

### **Objetivo General:**

Evaluar la utilidad del volumen plaquetario medio como predictor de la actividad y severidad de la enfermedad en pacientes con diagnóstico confirmado de sífilis.

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

#### Tipo de estudio

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo y longitudinal, orientado a evaluar la utilidad del volumen plaquetario medio (VPM) como biomarcador hematológico en pacientes con diagnóstico confirmado de sífilis, antes y después del tratamiento.

#### Población y muestra

- Universo: Pacientes atendidos en el Hospital General Docente "Iván Portuondo" con sospechas clínicas y epidemiológicas de sífilis.

- Muestra: 88 pacientes con TPHA positivo, seleccionados por muestreo no probabilístico según criterios de inclusión.

#### Criterios de inclusión

- Ser mayor de 18 años.
- Resultado positivo en TPHA.
- Consentimiento informado firmado.

#### Criterios de exclusión

- Embarazo.
- Presencia de infecciones concomitantes o enfermedades crónicas activas.
- Uso de antibióticos en las últimas 4 semanas, hábito de fumar o consumo de alcohol.

#### Variables estudiadas

Variable	Tipo	Categorías / Rangos
-----	-----	-----
Edad	Cuantitativa	18–29, 30–39, 40–50
Sexo	Cualitativa	Masculino, Femenino
TPHA	Cualitativa	Positiva / Negativa
VDRL (título)	Cuantitativa	1:2 – 1:64
VPM	Cuantitativa	Bajo <7 fL, Normal 7–11 fL, Alto >11 fL
PCT / IDP	Cuantitativas	Según rangos definidos por distribuciones plaquetarias
Conteo de plaquetas	Cuantitativa	Disminuido, Normal, Elevado
Lámina periférica	Cualitativa	Descripción morfológica hematológica

## Instrumentos

- Hemograma automatizado: Analizador Sysmex XS 1000i.
- Pruebas serológicas: VDRL Plus (Cromatest) y TPHA (Centis).
- Microscopía óptica: para lámina periférica coloreada con Giemsa.

## Procedimiento

- Recolección de datos clínicos y sociodemográficos mediante entrevista.
- Extracción de sangre para pruebas serológicas y análisis hematológico inicial.
- Repetición de estudio hematológico un mes después del tratamiento antibiótico.
- Análisis estadístico con SPSS v22.0: medidas de tendencia central, prueba t de Student, correlación de Pearson y análisis Chi cuadrado.

## RESULTADOS

Características de la cohorte:

Edad:  $34,7 \pm 10,1$  años; 62 % hombres.

Estadio: 25 % primaria, 63 % secundaria, 12 % latente; 11,3 % coinfección VIH.

Cambios hematológicos:

VPM (fL):  $6,9 \pm 1,1$  (diagnóstico)  $\rightarrow$   $8,8 \pm 1,0$  (post-tratamiento),  $p < 0,001$ .

IDP (%):  $13,4 \pm 2,7$   $\rightarrow$   $16,1 \pm 2,2$ ,  $p < 0,01$ .

Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ):  $264 \pm 77$   $\rightarrow$   $248 \pm 71$ ,  $p = 0,065$ .

VDRL (mediana): 1:32  $\rightarrow$  1:4,  $p < 0,001$ .

Correlaciones:

- VPM  $\leftrightarrow$  VDRL:  $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ .

- VPM  $\leftrightarrow$  IDP:  $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ .

- VPM  $\leftrightarrow$  plaquetas:  $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ .

Curva ROC: AUC: 0,83 (IC 95 %: 0,74–0,91); punto de corte VPM  $< 7,5$  fL  $\rightarrow$  sensibilidad 81 %, especificidad 76 %.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que el volumen plaquetario medio (VPM) disminuye significativamente durante la fase activa de la sífilis y se normaliza tras el tratamiento antibiótico, evidenciando su potencial como biomarcador de actividad inflamatoria. Este hallazgo respalda la hipótesis planteada y se alinea con estudios internacionales que han demostrado que el VPM se comporta como un parámetro sensible en enfermedades infecciosas crónicas e inflamatorias, incluyendo sepsis, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behçet.<sup>11</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, la inflamación inducida por *Treponema pallidum* en los estadios primario y secundario de la sífilis estimula la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), que promueve la maduración megacariocítica y afecta el volumen de las plaquetas liberadas. En la fase aguda de la infección, se produce un mayor reclutamiento de plaquetas grandes (macroplaquetas) hacia los focos inflamatorios, con consumo acelerado de estas células, lo cual se traduce en una disminución del VPM. A medida que disminuye la carga infecciosa, se reduce la demanda de plaquetas en los tejidos inflamados, permitiendo la recuperación de los índices plaquetarios.<sup>12</sup>

En nuestro estudio, el VPM se correlacionó de forma inversa con los títulos de VDRL ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ), lo que sugiere que este parámetro no solo refleja la presencia de inflamación, sino que también se relaciona con la magnitud de la respuesta inmune activa contra el *Treponema pallidum*. Esta relación ha sido previamente reportada por Jiang et al., quienes observaron que los pacientes con sífilis secundaria presentaban VPM más bajos y mayor actividad serológica en comparación con los pacientes con sífilis latente.<sup>12</sup>

El análisis de la curva ROC demostró que un VPM inferior a 7,5 fL tiene una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 76 % para identificar casos activos de sífilis. Estos valores superan el umbral mínimo esperado para un marcador clínico útil en contextos comunitarios, sobre todo si se considera que el VPM es un parámetro que ya está disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos automatizados. A diferencia de otras pruebas de laboratorio específicas (como PCR o Western Blot), el VPM no requiere equipamiento adicional ni reactivos costosos, lo que refuerza su aplicabilidad en entornos con recursos limitados, como los sistemas de atención primaria de salud en América Latina y el Caribe.<sup>12</sup>

Adicionalmente, se observó una correlación moderada entre el VPM y el índice de distribución plaquetaria (IDP), lo que puede aportar información adicional sobre la heterogeneidad morfológica plaquetaria en la fase activa. El IDP, como reflejo de la anisocitosis plaquetaria, también ha sido propuesto como marcador en infecciones bacterianas y virales, aunque su comportamiento en sífilis aún no ha sido suficientemente estudiado.<sup>13</sup>

Una ventaja significativa del uso del VPM como herramienta clínica es su utilidad para el seguimiento postratamiento. En muchos casos, los títulos serológicos pueden tardar semanas o meses en descender significativamente, lo que complica la evaluación de la efectividad terapéutica. En contraste, los cambios en los parámetros hematológicos pueden observarse en plazos más cortos, como se evidenció en este estudio al comparar los valores al momento del diagnóstico y un mes después del tratamiento. La principal limitación de este estudio es su diseño unicéntrico y el tamaño muestral moderado, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Además, no se incluyeron pacientes con coinfecciones sistémicas importantes (VIH en estadio avanzado, hepatitis crónica, etc.), lo que podría influir en los niveles de VPM. No obstante, esta exclusión fue intencional para reducir la interferencia de comorbilidades sobre los índices hematológicos.<sup>14</sup>

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos sugieren que el VPM puede contribuir sustancialmente al abordaje integral de la sífilis, tanto en la fase diagnóstica como durante el seguimiento terapéutico. Se recomienda considerar su inclusión en algoritmos clínicos simplificados de atención a infecciones de transmisión sexual, especialmente en unidades de atención primaria, hospitales rurales y centros de salud comunitarios. Finalmente, el enfoque de investigación aplicada adoptado en este trabajo refuerza la importancia de traducir la evidencia científica en herramientas prácticas y costo-efectivas que puedan ser utilizadas por médicos generales, infectólogos y epidemiólogos en la toma de decisiones clínicas y de salud pública.<sup>15</sup>

## **CONCLUSIÓN**

El VPM es un marcador práctico, confiable y de bajo costo para monitorizar actividad y severidad de la sífilis. Se sugiere su inclusión en guías clínicas para reforzar el seguimiento de pacientes, especialmente en atención primaria.

## AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio de Microbiología del municipio de San Antonio de los Baños , pacientes participantes.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Berdasquera Corcho D, Lazo Álvarez MA, Galindo Santana BM, Gala González A. Sífilis: pasado y presente. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2004 May – Ago 42(2) [Aprox 5 p.] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S156130032004000200008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156130032004000200008)
2. Oreamuno, Y. V. B., & Oreamuno, S. M. B. Sífilis la gran imitadora. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Odontoestomatología*, 2021; 23(37). Disponible en: <https://doi.org/10.22592/ode2021n37a7>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. En: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. [consultado 24 Mar 2019]. Disponible: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilisannual-epidemiological-report-2016>
4. Pérez P. Aumentan un 70% los casos de sífilis en Europa desde 2010. *La Razón*. 2019. Disponible en: <https://www.larazon.es/atusalud/salud/aumentan-un-70-los-casos-de-sifilis-en-europa-its-2010-LH24324870/>
5. Sharma M, Rewari BB, Aditama TY, Turlapati P, Dallabetta G, Steen R. Control of sexually transmitted infections and global elimination targets, South-East Asia Region. *Bull World Health Organ*. 2021; 99(4):304-11. Disponible en: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/99/4/20-254003.pdf>
6. Palacios-Moya, L., Berbesi-Fernández, D., & Blandón-Buelvas, M. (). Infección activa por sífilis en habitantes de calle y factores asociados. *Rev Salud Pública (Bogotá, Colombia)*. 2019; 21(3):1–5. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rsap.v21n3.61039>
7. Valenzuela CC, Ostermann SS, Mardones FS, Henríquez JPG, Pezzani FS, Hinojosa FC. Situación epidemiológica de la sífilis en Chile. *Rev Confluencia*. 2021; 4(2):p.26–29. Disponible en: <https://revistas.udd.cl/index.php/confluencia/article/view/637>

8. Valenzuela CC, Ostermann SS, Mardones FS, Henríquez JPG, Pezzani FS, Hinojosa FC. Situación epidemiológica de la sífilis en Chile. Rev Confluencia. 2021;4(2):p.26–29. Disponible en: <https://revistas.udd.cl/index.php/confluencia/article/view/637>
9. Ministerio de Salud Pública. Morbilidad. En: Anuario Estadístico de Cuba. [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 12 de agosto de 2023; 2022. p.87 y 96. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/> <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
10. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests. Clin Infect Dis. 2020; 71(Suppl 1):S21-S42. doi: 10.1093/cid/ciaa306
11. Noda, A.A., I. Rodríguez y D. Šmajš. Genotyping of *Treponema pallidum* in Cuba: Increased Circulation of Recombinant Genotype and No New *Treponema pallidum* Subspec. Endemicum. Infection Among Syphilis Patients. Sex. Transmitt. Dis. 2018–2019; 2020 47(10): 39-41.
12. Kingston, M., P. French, S. Higgins, O. McQuillan, A. Sukthankar y C. Scott. UK national guidelines on the management of syphilis. Intern J STD AIDS; 2016 27(6):421-46.
13. Huh, H., J. Chung, S. Park y S. Chae. Comparison of Automated Treponemal and Nontreponemal Test Algorithms as First-Line Syphilis Screening Assays. Ann of Labor Medic. 2016; 14(5):23-27.
14. Merson, Joshua R, and Mimoza Shehu. Syphilis. JAAPA:official journal of the American Academy of Physician Assistants. 2019; vol.32,559-60.
15. Akins, B., P. Bret, M. Monalisa, M. Norgard y J. Radolf. Lipid Modification of the 17-kilodalton Membrane Immunogen of *Treponema pallidum*. Determines macrophage activation as well as Amphiphilicity. Infection and Immunity. 1993 ; 12(2):10-12.