

## SIFILIS Y EMBARAZO

## CONTROL PRENATAL, SEROPREVALENCIA Y FALSOS BIOLÓGICOS POSITIVOS

GLORIA GRIEMBERG, MARIA ROSA RAVELLI, PATRICIA DEL CARMEN ETCHEVES,  
GLADYS ORFUS, MARIA CRISTINA PIZZIMENTI

*Departamento de Bioquímica Clínica, Area Inmunología Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín,  
Facultad de Medicina y Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** La sífilis puede transmitirse verticalmente cuando la madre se encuentra en un estadio precoz, donde existe una alta concentración de treponemas en circulación y en menor porcentaje en la latencia tardía, donde la serología no treponémica puede negativizarse espontáneamente con persistencia de la serología treponémica. El control prenatal para sífilis se realiza habitualmente mediante una reacción no treponémica como VDRL o prueba rápida de reaginas en plasma (RPR) y, en caso de ser reactiva, se recurre a técnicas treponémicas como inmunofluorescencia indirecta con absorción (FTA-abs) y/o hemaglutinación (MHA-Tp). La prevalencia debe definirse en base a la positividad de las reacciones treponémicas. Para analizar la seroprevalencia y la validez de estas pautas de control se evaluaron con métodos serológicos treponémicos y no treponémicos 1056 embarazadas que concurren por primera vez al Hospital de Clínicas. De acuerdo a los resultados serológicos se dividieron en 4 grupos. El grupo I (n = 17 o 1.61%) presentó ambos tipos de pruebas reactivas, el grupo II (n = 22 o 2.08%) sólo presentó reactivas las pruebas treponémicas. Estos dos grupos fueron serorreactivos para sífilis. El grupo III (n = 7 o 0.66%) mostró reactivas sólo las pruebas no treponémicas, siendo considerados falsos biológicos positivos. De ellos, 5 presentaron anticuerpos antifosfolípidos. El grupo IV (n = 1 010 o 95.65%) no presentó evidencias serológicas de sífilis. En conclusión: 1) La seroprevalencia en esta población fue de 3.69%. 2) Dado que el 2.08% de embarazadas serorreactivas no hubieran sido detectadas con el tamizaje habitual, para el control prenatal sería recomendable el uso combinado de técnicas treponémicas y no treponémicas. 3) Esta metodología permitiría identificar a los falsos biológicos positivos en el mismo screening.

**Abstract** *Syphilis and pregnancy. Prenatal control, seroprevalence and false biological positives.* Syphilis may be transmitted vertically, especially if the mother is in an early stage with a high bloodstream treponema concentration, although it may also be transmitted to a lesser degree in late latency, when non-treponemic serology may become negative spontaneously with persistence of treponemic serology. The prenatal control for syphilis is routinely carried out by means of a non-treponemic reaction such as VDRL or rapid plasma reagin (RPR) which, when positive, should be confirmed by treponemic techniques such as fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-abs) and/or hemagglutination (MHA-Tp). Prevalence of syphilis should be defined on the basis of positive treponemic reactions. To define the seroprevalence and the validity of these control guidelines, 1 056 pregnant women attending the Hospital de Clínicas for their initial control were evaluated by means of serological treponemic and non-treponemic methods. Serological results disclosed 4 distinct groups. Group 1 (n = 17 or 1.61%) presented both types of reactive tests, while Group II (n = 22 or 2.08%) only presented reactive treponemic tests, and both groups were seroreactive for syphilis. Group III (n = 7 or 0.66%) only showed reactive non-treponemic tests, which were considered biological false-positive (BFP) reactions. Five of them were reactive for anti-phospholipid antibodies. Group IV (n = 1 010 or 95.65%) failed to present serological evidence of syphilis. To conclude: 1) global seroprevalence in this population was 3.69%; 2) since 2.08% of pregnant seroreactive mothers had not been detected by routine screening, it would be advisable to perform simultaneous treponemic and non-treponemic techniques for prenatal control. 3) This methodology should identify the BFP tests in the same screening.

**Key words:** syphilis, seroprevalence, prenatal screening

La sífilis, producida por el *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* (Tp), es una enfermedad de transmisión sexual de distribución mundial cuyo contagio vertical continúa representando un problema importante en

la salud pública<sup>1, 2</sup>. Tanto en diversos países en desarrollo como en algunos países industrializados se observa actualmente un incremento en la incidencia de sífilis<sup>3, 4</sup>, lo cual se refleja en un aumento de sífilis primaria y secundaria en las mujeres en edad fértil, con el consiguiente aumento en la incidencia de sífilis neonatal<sup>5, 6, 7</sup>. No existe un consolidado de datos que permita conocer con exactitud la situación en la Argentina. Existen datos referentes a algunas zonas sanitarias de la provincia de Buenos Aires<sup>8</sup>, otras de la ciudad de Buenos Aires<sup>9</sup> y la referente

Recibido: 24-IX-1999

Aceptado: 18-I-2000

**Dirección postal:** Dra. Gloria Griemberg, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4508-3989

e-mail: ggriemberg@dbc.fyb.uba.ar

a la Red Nacional de Laboratorios de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr. Carlos G. Malbrán (ANLIS-Malbrán) en base a las comunicaciones de los Bancos de Sangre de casi todo el país, con un registro de 0.99% de pruebas de VDRL reactivas en 1998.

En el adulto, la sífilis es una enfermedad proteiforme caracterizada epidemiológicamente por un período precoz de mayor transmisibilidad, que abarca los estadios clínicos primario, secundario y latencia precoz y un período tardío que comprende a los estadios clínicos latente tardío y terciario.

La sífilis congénita se produce por la transmisión transplacentaria al feto. La infección puede ocurrir durante la preñez, pero también poco antes o durante el parto e incluso durante la lactancia, en caso de existir lesiones infectadas. Aunque la frecuencia más alta de transmisión se produce en la gestante con sífilis precoz no tratada, la embarazada sífilítica puede transmitir la infección a su feto en cualquier estadio de la enfermedad<sup>10, 11</sup>. La identificación serológica de la infección por Tp se realiza a través de la detección de anticuerpos no treponémicos y treponémicos. Los primeros aparecen en toda infección sífilítica pero no son específicos del *Treponema pallidum* y pueden encontrarse también en procesos autoinmunes, vacunaciones recientes, drogadicción, y otras condiciones patológicas e incluso en un bajo porcentaje de la población normal<sup>12</sup>. La presencia de anticuerpos treponémicos define la existencia de una infección por treponemas patógenos o una serología positiva residual que puede persistir hasta años después de un tratamiento exitoso y que rara vez se encuentra en otras situaciones<sup>1</sup>. Por esta causa la prevalencia de sífilis en una población debe ser definida en función de los anticuerpos treponémicos. En nuestro país, lo mismo que en otros, se controla la posible existencia de una sífilis en la gestante a través de la búsqueda de anticuerpos no treponémicos y, en caso de obtener resultados reactivos, se realizan estudios específicos posteriores. Sin embargo, los anticuerpos no treponémicos pueden no detectarse en sífilis tardía o en un estadio muy precoz donde aún no se haya producido la seroconversión, con lo cual se perdería la identificación de gestantes infectadas, existiendo la grave posibilidad de una transmisión vertical o perinatal.

La presencia de anticuerpos no treponémicos en ausencia de anticuerpos treponémicos se define como caso falso biológico positivo (FBP). Esta condición puede ser indicativa de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y debería ser estudiada especialmente por su posible significado clínico<sup>12</sup>.

Cuando se comenzó a realizar el estudio de seroprevalencia en las gestantes que concurrían por primera vez para su control de embarazo se encontró una discordancia importante entre los datos que surgían del estudio de prevalencia realizado mediante la detec-

ción de anticuerpos anti-Tp y los datos que provenían del control de embarazo, donde se utilizan métodos no treponémicos.

Por esta razón se decidió: a) determinar la seroprevalencia de sífilis en la población de embarazadas en estudio, b) validar o modificar las pautas para el control serológico de sífilis en embarazo, c) identificar rápidamente a las gestantes con serología FBP para su estudio posterior ya que son potenciales portadoras de anticuerpos anti-fosfolípidos.

## Materiales y métodos

Durante el período comprendido entre el 1° de octubre de 1997 y el 30 de setiembre de 1998 se estudiaron las muestras séricas de 1056 mujeres embarazadas que concurren por primera vez para su control al Departamento de Bioquímica Clínica del Hospital de Clínicas (UBA).

### *Estudios serológicos para sífilis*

Los estudios serológicos para anticuerpos no treponémicos se realizaron por la técnica de VDRL cuyo antígeno comprende una suspensión de cardiolipina, lecitina y colesterol. Para la detección de los anticuerpos treponémicos se efectuaron las técnicas de microhemaglutinación pasiva (MHA-Tp) e inmunofluorescencia indirecta con absorción (FTA-abs).

La reacción de VDRL (Difco-USA) se realizó con sueros inactivados 30 minutos a 56°C, puros y en dilución 1/16 en solución salina para evitar la posibilidad de un resultado no reactivo debido al fenómeno de prozona. Los sueros reactivos fueron titulados efectuando diluciones seriadas al medio. La técnica de MHA-Tp (Syphagen TPHA, Biokit, España) se realizó siguiendo las indicaciones del fabricante.

La FTA-abs se efectuó según el método descripto<sup>14</sup> utilizando improntas de *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum* (Trepo spot, bioMérieux, Francia), extracto liofilizado de treponemas de Reiter (Sorbert, bioMérieux, Francia), conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) de antigammaglobulinas humanas totales obtenidas en cabra (Pasteur, Francia). Las muestras fueron consideradas serorreactivas para sífilis cuando presentaban resultado reactivo de FTA-abs y/o MHA-Tp.

### *Determinación de anticuerpos antinucleares*

La búsqueda de anticuerpos antinucleares (ANA) (valor de referencia: 1/40) se realizó mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando improntas de células HEP-2 (Kallestad, USA), conjugado con FITC de antigammaglobulinas humanas totales obtenidas en cabra (Pasteur, Francia) y azul de Evans como contracolor.

### *Dosaje de anticuerpos antifosfolípidos*

Se realizó el dosaje de anticuerpos antifosfolípidos (APL) de isotipo IgG (valor de referencia: 15 GPL U/ml) e IgM (valor de referencia: 15 MPL U/ml) por un método de ELISA semicuantitativo (Louisville APL Diagnostics Inc., USA). El dosaje de anticuerpos anticardiolipina (ACA) de isotipo IgG (valor de referencia: 15 GPL U/ml para IgG ACA) e IgM (valor de referencia: 12.5 MPL U/ml para IgM ACA) se efectuó también por un método de ELISA semicuantitativo (INOVA Diagnostics, Inc., USA).

## Resultados

### Estudios serológicos para sífilis

De acuerdo a los resultados serológicos las muestras se dividieron en 4 grupos. Los grupos I y II presentaron pruebas treponémicas reactivas, por lo tanto se consideraron serorreactivos para sífilis. El grupo I (n = 17) presentó tanto las pruebas treponémicas como las no treponémicas reactivas y constituyó el 1.61% de las pacientes estudiadas, mientras que el grupo II (n = 22), sólo presentó las pruebas treponémicas reactivas, representando al 2.08% de las embarazadas. El grupo III (n = 7) mostró reactivas sólo las pruebas no treponémicas, considerándose por lo tanto FBP que correspondieron al 0.66% de la población en estudio. El grupo IV (n = 1 010) fue no reactivo para todos los estudios realizados, representando al 95.65% de esta población (Tabla 1).

Dado que los grupos I y II (n = 39) constituyen los verdaderos casos de serorreactividad para sífilis, la seroprevalencia en esta población fue del 3.69%.

Los grupos I y III presentaron VDRL reactivas. El rango de títulos fue de 1 a 1024 diluciones (dils) y los casos de sífilis se distribuyeron en todo este espectro. Los casos FBP se encontraron en el rango de 1 a 128 dils (Tabla 2).

TABLA 1.- Situación inmune de 1056 gestantes en función de los resultados serológicos para sífilis

Grupo	n	Serología (NoT/T)	% Situación inmune
I	17	R/R	1.61 - Sífilis
II	22	NR/R	2.08 - Sífilis
III	7	R/NR	0.66 - FBP
IV	1010	NR/NR	95.65 - No sífilis

NoT: no treponémica; T: treponémica

R: reactiva; NR: no reactiva; FBP: falso biológico positivo

TABLA 2.- Sífilis y falsos biológicos positivos: distribución de los títulos de VDRL

VDRL dils	Sífilis n = 17	FBP n = 7	Total n = 24
1	4	3	7
2	6	2	8
4	1	0	1
8	2	0	2
16	0	1	1
128	2	1	3
256	1	0	1
1024	1	0	1

FBP: falso biológico positivo

### Determinación de anticuerpos antinucleares

La determinación de ANA se efectuó a las 7 muestras del grupo III. Solamente una de ellas, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) que tenía un título de VDRL de 128 dils, presentó un resultado de ANA positivo 1/800 con imagen homogénea, siendo las restantes muestras negativas para ANA.

### Dosaje de anticuerpos antifosfolípidos

La determinación de APL se efectuó a las 7 muestras del grupo III, de las cuales 3 presentaron resultados superiores al valor de referencia para IgG (rango: 18 a 27 GPL U/ml) y 4 para IgM (rango: 16 a 19 MPL U/ml), siendo positivos para ambos isotipos los sueros correspondientes a la embarazada con diagnóstico de LES y a otras dos sin manifestaciones clínicas aparentes. Otra presentó un resultado significativo únicamente para IgM, sin compromiso clínico aparente. Los resultados restantes fueron no significativos (Tabla 3).

TABLA 3.- Anticuerpos IgG e IgM antifosfolípidos y anticardiolipina en 7 embarazadas con resultados falsos biológicos positivos para sífilis

Suero N°	VDRL dils	Antifosfolípidos		Anticardiolipinas	
		IgG <sup>1</sup> (GPL U/ml)	IgM <sup>2</sup> (MPL U/ml)	IgG <sup>3</sup> (GPL U/ml)	IgM <sup>4</sup> (MPL U/ml)
1	1	8	16	29	11
2	1	25	18	22	27
3	1	6	9	11	8
4	2	11	10	16	10
5	2	2	10	5	3
6	16	18	19	48	13
7*	128	27	17	39	25

Valores de referencia:

1, 3: 15 GPL U/ml; 2: 15 MPL U/ml; 4: 12.5 MPL U/ml

\*: Paciente con lupus eritematoso sistémico

### Dosaje de anticuerpos anticardiolipinas (ACA)

La determinación de ACA se efectuó a las 7 muestras del grupo III, de las cuales 5 presentaron resultados superiores al valor de referencia para IgG (rango: 22 a 48 GPL U/ml) y 3 para IgM (rango: 13 a 27 MPL U/ml), siendo positivos para ambos isotipos los sueros correspondientes a la embarazada con diagnóstico de LES y a dos sin manifestaciones clínicas aparentes, quienes también presentaron elevados los APL. Dos presentaron un resultado significativo únicamente para IgG, sin compromiso clínico aparente. Los resultados restantes fueron no significativos (Tabla 3).

### Discusión

La sífilis es una infección sistémica de rápida diseminación en el organismo. El modo principal de transmisión es el contacto sexual y el segundo lo constituye la vía transplacentaria<sup>15</sup>. Los cambios cervicales que ocurren durante el embarazo, tales como hiperemia, eversión y friabilidad pueden facilitar la entrada del *Treponema pallidum*, conduciendo a la espiroquetemia materna cuya máxima expresión se produce durante la sífilis precoz<sup>16</sup>. Como resultante, la máxima posibilidad de contagio vertical se produce durante esta etapa<sup>11</sup>. La mayoría de los niños con sífilis congénita se infectan *in utero* pero el recién nacido también puede infectarse perinatalmente por una lesión genital activa en el momento del nacimiento<sup>17</sup>. La sífilis no tratada puede afectar profundamente al fruto del embarazo, las complicaciones fetales incluyen mortinatos y abortos espontáneos y las complicaciones de los infantes incluyen desórdenes multisistémicos y muerte, diferenciándose las características de la sífilis congénita precoz, que aparece en los primeros dos años de vida, de las de la tardía, que se manifiesta después de los dos años de edad. Pero subsiste el hecho de que la mayoría de los hijos de madres no tratadas no presentan al nacimiento evidencias clínicas o de laboratorio de infección y que éstas suelen aparecer entre 3 a 6 semanas después del nacimiento<sup>15</sup>. Incluso, meses o años más tarde pueden desarrollar manifestaciones clínicas de la enfermedad<sup>16, 18</sup>.

Las normas de los CDC<sup>13</sup>, que han sido base para las normas de otros países, recomiendan que todas las mujeres embarazadas sean controladas, especialmente en zonas de alta prevalencia, por una prueba no treponémica en el primer trimestre y dos en el tercero, una en el octavo mes y otra en el momento del parto. En caso de ser reactiva una de estas pruebas debe realizarse una prueba confirmatoria treponémica. Con este protocolo las embarazadas del grupo II, que constituyen el 2.08%, no hubieran sido detectadas. Este grupo comprende a un conjunto de embarazadas en situaciones

diversas: infección muy reciente, sífilis tardía y serología persistente residual post-tratamiento. Al respecto debe recordarse que se registra hasta un 10% de sífilis congénita en el caso de sífilis latente tardía no tratada de la embarazada<sup>2, 19, 20</sup>, como podría ocurrir en alguno de los casos correspondientes al grupo II.

En la Tabla 2 se observa que los títulos de VDRL en las embarazadas con sífilis se encontraban en un rango de 1 a 1024 dils, de las cuales una con 8 dils correspondió a una sífilis primaria y cuatro con títulos de 128 a 1024 dils correspondieron a sífilis secundaria. Estos casos representan situaciones de alto riesgo con respecto a la transmisión vertical. En las 12 restantes no se hallaron características clínicas correspondientes a sífilis precoz aunque no es posible excluir la posibilidad de la infección fetal o perinatal<sup>17</sup>.

El grupo III (Tabla 1) representa al 0.66% de esta población, con resultados serológicos FBP. Esta proporción de FBP en embarazo coincide con la señalada por otros investigadores<sup>21, 22</sup>. En los casos FBP (Tabla 2) no se observaron títulos tan elevados como en los casos de sífilis, siendo el rango de 1 a 128 dils, encontrándose la mayoría entre 1 y 2 dils.

Las reacciones FBP se observan en aquellos pacientes cuyos sueros presentan un resultado reactivo con VDRL pero negativo con antígenos treponémicos específicos, en ausencia de infección treponémica pasada o presente. Arbitrariamente estas reacciones se clasifican como agudas si persisten por menos de seis meses y crónicas si persisten por un período mayor. Estas últimas deben ser investigadas más intensivamente que las agudas ya que podrían eventualmente presentar manifestaciones trombóticas o ser el primer signo de un trastorno autoinmune, como el LES, el cual podría desarrollarse años más tarde<sup>21, 24</sup>.

Teniendo en cuenta esta última posibilidad se realizó la búsqueda de ANA, siendo solamente positiva en un caso con diagnóstico de LES, donde la VDRL alcanzó un título de 128 dils.

Considerando que los FBP se pueden asociar con la presencia de APL, especialmente ACA, se buscó en estas 7 pacientes la presencia de los mismos. Aunque 5 pacientes presentaron alguno de estos anticuerpos en concentración significativa, la paciente lúpica y dos sin manifestaciones clínicas aparentes fueron las únicas que mostraron simultáneamente resultados superiores al valor de referencia, tanto en la detección de anticuerpos APL como ACA de isotipos IgM e IgG (Tabla 3). Las dos restantes presentaron títulos significativos de ACA con isotipo IgG. Si bien, a excepción de la paciente con LES, no existían en las otras gestantes portadoras de estos anticuerpos manifestaciones clínicas asociadas a ellos, su presencia representa una fuerte indicación para realizar su seguimiento clínico.

Con respecto a la seroprevalencia, el dato hallado de 3.69% es muy diferente al de la población de embarazadas de otros hospitales de la ciudad de Buenos Aires, como el Hospital Fiorito con un 9.5%<sup>25</sup>. Es probable que esto dependa de diferencias en la condición socioeconómica de los pacientes que asisten a cada uno de ellos.

Los datos poblacionales de bancos de sangre se obtienen a partir de técnicas no treponémicas y son muy inferiores (0.99%) (ANLIS-Malbrán). Pueden ser un buen indicador de la situación, aunque con una subvaluación ya que representan a una población esencialmente sana de donantes.

En conclusión, considerando que un 2.08% de embarazadas con serología treponémica reactiva, tratadas o no, no hubieran sido detectadas de utilizarse solamente el tamizaje según protocolo<sup>13</sup>, sería recomendable el uso simultáneo de técnicas treponémicas y no treponémicas en el control prenatal.

Es de tener en cuenta que la falta de adecuado control prenatal se asocia fuertemente con sífilis congénita. El aumento del número de madres sífilíticas diagnosticadas y tratadas durante el embarazo llevaría a una reducción de los casos de contagio pre y perinatal.

**Agradecimiento:** Este trabajo ha sido financiado parcialmente con el subsidio TB37 UBACyT (1998-2000).

## Bibliografía

- Singh AE, Romanowski B. Syphilis Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 187-209.
- Sánchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24: 71-90.
- Southwick KL, Guidry HM, Weldon MM, Mert KJ, Berman SM, Levine WC. An epidemic of congenital syphilis in Jefferson County, Texas, 1994-1995: Inadequate prenatal syphilis testing after an outbreak in adults. *Am J Public Health* 1999; 89: 557-60.
- Ronald A, Plounde P. Why are syphilis control programs failing? *Int J Infect Dis* 1998; 2: 121-2.
- Welch J. Antenatal screening for syphilis. Still important in preventing disease. *BMJ* 1998; 317: 1605-6.
- Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, et al. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results of national clinician reporting surveys 1994-7. *BMJ* 1998; 317: 1617-9.
- Fitzgerald DW, Behets FM, Lucet C, Roberfroid D. Prevalence, burden and control of syphilis in Haiti's rural Artibonite region. *Int J Infect Dis* 1998; 2: 127-31.
- Boletín Epidemiológico Semanal de Patologías de Vigilancia Intensificada. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Semana 24, N° 8, julio de 1998.
- Griemberg G, Pizzimenti MC, Famiglietti AM, et al. El impacto del HIV sobre la incidencia de sífilis y gonorrea en un hospital universitario (1985-1994). *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 1-6.
- Berry MC, Dajani AS. Resurgence of congenital syphilis. *Inf Dis Clin NA* 1992; 6: 19-29.
- Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18: 183-9.
- Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS* 1995; 6: 241-8.
- Centers for Disease Control and Prevention, 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47: 28-49.
- Larsen SA, Hunter EF, Krauss SJ. A manual of tests of syphilis, 8<sup>th</sup> ed American Public Health Association, Washington, DC, 1990.
- Ingall MD, Sánchez PJ, Musher D. Sífilis. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa; WB Saunders Co, 1995, p 529-64.
- Wendel GD. Gestational and congenital syphilis. *Clin Perinatol* 1988; 15: 287-303.
- Sánchez PJ, Wendel GD, Norgard MV. Congenital syphilis associated with negative results of maternal serological tests at delivery. *Am J Dis Child* 1991; 145: 967-9.
- Dorfman DH, Glaser JH. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 1990; 323: 1299-1302.
- Fiumara NJ, Fleming WL, Downing JG, et al. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. *N Engl J Med* 1952; 247: 48-52.
- Sánchez PJ, Wendel GD, Grimpel E, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1993; 167: 148-57.
- Smikle MS, James OB'L, Prabhakar P. Biological false positive serological tests for syphilis in the Jamaican population. *Genitourin Med* 1990; 66: 76-8.
- Koskenvuo M, Leikola J, Palasuot Vaarala O, Aho K. False positive seroreactions for syphilis as a harbinger of disease revisited. *Clin Exp Rheum* 1989; 7: 75-8.
- Hook EW III, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992; 326: 1060-9.
- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 1-21.
- Richard E, Outon E, Cicero M, Costagliola M, Dieguez N, Carnosa P. Prevalencia de sífilis en un estudio realizado en el Laboratorio de Virología del HIGAP Fiorito, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires. Primer Congreso Internacional de Infectología y Microbiología Clínica. SADI-SADEBAC, Asociación Argentina de Microbiología, Buenos Aires, junio 1997.