

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA SÍFILIS EN PERSONAS SEXUALMENTE ACTIVAS EN LAS AMÉRICAS

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SYPHILIS IN SEXUALLY ACTIVE PEOPLE IN THE AMERICAS

Elena Alexandra Plúas Jimenez^{1*}

¹ Estudiante de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8486-1099>. Correo: pluas-elena3836@unesum.edu.ec

José Manuel Piguave Reyes²

² Docente de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-0555>. Correo: jose.piguave@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: pluas-elena3836@unesum.edu.ec

Resumen

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por la bacteria *Treponema pallidum*. En los últimos años, ha habido un importante resurgimiento de la enfermedad, a pesar de la disponibilidad de tratamientos efectivos. El objetivo del presente estudio fue analizar las características epidemiológicas de la sífilis en personas sexualmente activas de las Américas. Se realizó una investigación con diseño documental y se llevó a cabo una búsqueda sistemática en 5 bases de datos; PubMed, Latindex, ScienceDirect, Scielo, LILACS. Se realizó una búsqueda manual en páginas web institucionales, en los últimos 10 años. Como resultado, existen aproximadamente 4.600.000 personas con sífilis en las Américas. La mayoría de los estudios (75%), reflejan un predominio de casos en el sexo masculino. La prevalencia general estimada en la región de las Américas fue de 0.91% para los hombres y 0.92% para las mujeres sexualmente activas. Se concluyó que en las Américas se enfrenta niveles de sífilis que están lejos de los compromisos asumidos por la Organización Mundial de la Salud, pues ha habido un repunte en muchos países de la región, en la población sexualmente activa.

Palabras clave: Continente Americano; Epidemiología; Prevalencia; *Treponema pallidum*; *Treponematosi*s.

Abstract

*Syphilis is a sexually transmitted disease caused by the bacterium *Treponema pallidum*. In recent years, there has been a major resurgence of the disease, despite the availability of effective treatments. The objective of this study was to analyze the epidemiological characteristics of syphilis in sexually active people in the Americas. An investigation with a documentary design was carried out and a systematic search was carried out in 5 databases; PubMed, Latindex, ScienceDirect, Scielo, LILACS and institutional web pages, in the last 10 years. As a result, there are approximately 4,600,000 people with syphilis in the Americas. Most of the studies (75%) reflect a predominance of cases in the male sex. The estimated general prevalence in the region of the Americas was 0.91% for sexually active men and 0.92% for women. In conclusion, the Americas faces levels of syphilis that are far from the commitments assumed by the World Health Organization, since there has been a rebound in many countries in the region, in the sexually active population.*

Keywords: American Continent; Epidemiology; prevalence; *Treponema pallidum*; Treponematosi.

Fecha de recibido: 22/12/2022

Fecha de aceptado: 02/03/2023

Fecha de publicado: 03/03/2023

Introducción

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por la bacteria *Treponema pallidum* sub especie *pallidum*. Es una enfermedad que tiene una importancia tanto individual, como en materia de salud pública y puede causar morbilidad de por vida en los niños nacidos de madres infectadas (Zetola & Klausner, 2019). Sin el tratamiento adecuado, la sífilis puede progresar durante años a través de una serie de estudios clínicos los cuales incluyen: sífilis primaria, secundaria, latente y terciaria, pudiendo provocar complicaciones neurológicas o cardiovasculares irreversibles (Zetola & Klausner, 2019). Aunque la sífilis es una enfermedad antigua y los principios de tratamiento recomendados se han establecido desde hace décadas, el diagnóstico a menudo es difícil debido a sus variadas manifestaciones clínicas y a la dificultad de la interpretación de las pruebas serológicas utilizadas para confirmar la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento (Satyaputra, 2021).

Aunque la incidencia de la sífilis disminuyó después de la introducción de la penicilina a principios de la década de 1940, el resurgimiento de la transmisión de ésta enfermedad ahora ha cobrado una fuerza sustancial. A partir de la década de 2000, se informó un número creciente de brotes aislados de sífilis principalmente dentro de las redes sexuales de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), y a menudo asociado con la coinfección o la cotransmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (World Health Organization, 2021).

En general las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son un gran problema de salud pública a nivel mundial. Dichas enfermedades modifican la calidad de vida de las personas en todo sentido, desde el punto de vista social, reproductivo, personal y económico. De allí la importancia de la prevención, diagnóstico y

tratamiento temprano y efectivo para reducir la incidencia de las mismas (World Health Organization, 2021). En tal sentido, la sífilis es una de las ETS más comunes en Las Américas, y se ha visto que su incidencia es cada vez mayor en la población femenina en edad reproductiva y especialmente en gestantes. Por lo cual, la Organización Mundial de la Salud (OMS) centra su atención en la sífilis congénita, para garantizar el control de esta enfermedad (Easterlin, 2021).

En la 69ª Asamblea Mundial de la Salud realizada en el año 2016, se asumió el compromiso de disminuir la incidencia de sífilis en un 90 % a nivel mundial entre los años 2018 - 2030 y reducir la incidencia de sífilis congénita a menos de 50 casos por cada 100.000 nacidos vivos para el año 2030. Para ello, la OMS publicó la estrategia mundial del sector de la salud sobre las infecciones de transmisión sexual 2016-2021 y así establecer objetivos globales para poner fin a la epidemia de infecciones de transmisión sexual como un problema de salud pública (World Health Organization, 2021).

Características microbiológicas del agente causal

T. pallidum, es una espiroqueta móvil de crecimiento lento, de 0,10 a 0,18 μm de diámetro y de 6 a 20 μm de longitud, con una forma espiral larga, Gram negativa con una membrana celular bastante compleja, cuyas propiedades físicas y ultra estructurales difieren notablemente de otras bacterias Gram-negativas filogenéticamente distantes. Es una bacteria microaerófila que sobrevive durante poco tiempo fuera del organismo infectado (Mercuri, 2022). La bacteria se replica lentamente y tolera mal la desecación, las temperaturas elevadas y las tensiones altas de oxígeno. Posee una regulación dinámica de sus genes, lo cual es importante para su exitosa colonización, diseminación e invasión del huésped. La membrana celular de *T. pallidum* es una bicapa lipídica frágil que carece de lipopolisacárido (LPS), con una densidad mucho menor de proteínas que atraviesan la membrana que sus contrapartes Gram-negativas. La escasez de patrones moleculares asociados a patógenos expuestos en la superficie de la membrana, es la base ultraestructural de la notable capacidad de persistencia y evasión del sistema inmunitario de esta espiroqueta (Hawley, 2019).

Se presume que *T. pallidum* penetra a través de pequeñas lesiones cutáneas, pero se desconocen los mecanismos exactos por los cuales ingresa a las células. *T. pallidum* es uno de los pocos patógenos capaces de atravesar barreras endoteliales especializadas, como las barreras retinal, placentaria y hematoencefálica. Esto parece ocurrir a través de la proteína Tp0751, una adhesina vascular de unión al huésped, también conocida como palilisina, que interactúa con las células endoteliales microvasculares y macrovasculares (incluidas las células endoteliales cerebrales) a través de un receptor endotelial llamado LamR (Kumar, 2018).

Características clínicas

La infección por *T. pallidum* presenta varias manifestaciones clínicas según el estadio y el momento de la enfermedad. La sífilis adquirida se divide en tres etapas. La sífilis primaria, la cual se produce entre 3 y 90 días después de la exposición a la infección y la presentación clínica es un nódulo solitario indoloro y ulcerado (chancro), localizado en cualquier sitio de inoculación, genital (vagina, pene) o no genital (perineo, ano, recto, mucosa oral, pezones o dedos), a menudo acompañado de linfadenopatía regional (Forrestel, 2020). Los chancros, que son nódulos indurados de 0,5 a 3 cm de diámetro y presentan un color rosado, pueden aparecer en cualquier sitio en contacto directo con una lesión infectada, y suelen tener una base limpia. Los mismos pueden ulcerarse fácilmente y la úlcera, con bordes elevados, presenta un exudado rico en treponemas; por lo que es muy contagioso. Después de 3-6 semanas, la lesión primaria se resuelve espontáneamente o a veces,

con una modesta atrofia cicatricial. En ocasiones puede no identificarse si se encuentra en una zona no visible (recto o vagina) o si el paciente ha tomado medicamentos antimicrobianos durante la fase de incubación. La adenopatía satélite se presenta inicialmente con la inflamación de un solo ganglio linfático y luego ocupa varios nódulos linfáticos. Los ganglios linfáticos parecen duros, móviles e indoloros en esta fase (Ghanem, 2020).

La sífilis secundaria aparece alrededor de 3 a 12 semanas después de la desaparición del chancro, pero puede ser concurrente. Esta etapa consiste en varios signos muco-cutáneos, como una erupción papulo-escamosa o macular en el tronco, placas escamosas en las palmas de las manos y plantas, alopecia, condiloma lata y manchas mucosas. Las lesiones secundarias son erupciones maculopapulares de 3-10 mm de color rojo-marrón y aparecen unos 60-90 días después de la exposición, pudiendo caracterizarse por un collarín marginal de escamas (collarín de Bielt). La afectación palmoplantar es común en esta fase (40-80% de los casos), pero cualquier sistema orgánico puede verse afectado. Esto da lugar a una variedad de manifestaciones clínicas, tales como fiebre baja con linfadenopatía difusa, cefalea, mialgia, artralgia, faringitis y hepatoesplenomegalia. El cuadro clínico de este estadio, que tiene un amplio espectro de diagnóstico diferencial con características clínicas polimórficas y atípicas, dio el nombre de nombre de "gran imitador" a la sífilis. En esta fase, el sistema nervioso central (con meningitis), el hígado, el riñón y el ojo también pueden verse afectados (Forrestel, 2020).

Las lesiones primarias y secundarias son altamente contagiosas debido a la elevada carga de espiroquetas, dando lugar así a las etapas de infección sexualmente transmisibles. A la sífilis primaria o secundaria no tratada le sigue una fase latente que puede ser diferenciada en fase latente temprana o tardía, según el inicio de un año o menos y de más de un año. La fase latente se caracteriza por pruebas serológicas positivas, pero manifestaciones clínicas negativas (Peeling, 2017).

La sífilis terciaria puede aparecer después de 1 año y hasta después de décadas de latencia. Las manifestaciones incluyen enfermedad gomatoza con infiltración y destrucción de cualquier órgano. En esta fase hay pocas lesiones muco-cutáneas terciarias, que se clasifican como nódulo-ulcerosas o gomatosas. Estas lesiones granulomatosas pueden drenar material necrótico rico en treponemas los cuales pueden invadir profundamente los huesos y otros órganos. El efecto más dramático se produce en el sistema cardiovascular, con aneurisma aórtico, insuficiencia aórtica, miocarditis, estenosis ostial carotídea, enfermedad arterial periférica ocluyente y valvulopatía (Byard, 2018).

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de diseño documental, mediante una revisión sistemática, para conocer las características epidemiológicas de la sífilis en personas sexualmente activas de las Américas.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios.

Se utilizaron 5 bases de datos, a saber: PubMed, Latindex, ScienceDirect, Scielo, y LILACS y páginas web institucionales como la página de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDCs, por sus siglas en

inglés), dada la relevancia y características del objeto de estudio y tomando en cuenta que se trata de una enfermedad de reporte obligatorio.

Se recuperaron artículos científicos en idioma inglés, español y portugués para buscar exhaustivamente estudios relacionados con la epidemiología de la sífilis. Los términos de búsqueda en todos los campos fueron los siguientes: (sífilis), (epidemiología), (Las Américas/América), (América Latina), (adultos sexualmente activos). Para una búsqueda más específica y exacta, se utilizaron operadores booleanos “AND”, “OR”, “NOT” los cuales permiten conectar de forma lógica las variables claves, en este caso sífilis con los otros términos claves de la revisión.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Artículos de investigación en los cuales la población eran pacientes adultos sexualmente activos infectados con *T. pallidum*.
- Artículos originales, con diseño analítico, prospectivo, retrospectivo, transversal y aleatorizados.
- Artículos en inglés, español y portugués publicados en los últimos 10 años, que abarcaran la región de Las Américas.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Artículos de investigación fuera del área de Las Américas
- Artículos sin revisión por pares
- Artículos relacionados específicamente con la epidemiología de la sífilis congénita o materna
- Artículos en idiomas diferentes al inglés, español y portugués
- Todo artículo con información insuficiente y publicada en años anteriores al 2012.

Consideraciones éticas

Esta investigación se consideró sin riesgo, debido a que es un estudio de diseño documental en el cual se evaluó la información consultada en diferentes bases de datos disponibles públicamente y no contiene información que pueda identificar directa o indirectamente a un individuo. Además, para el manejo de la información, se respetaron los derechos de autor, realizándose una adecuada citación y referenciación de la información de acuerdo con las normas APA.

Proceso de recolección de datos

Se seleccionaron aquellos artículos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos para esta investigación, publicados en los últimos 10 años. Esta revisión se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) actualizada en el año 2020. Las búsquedas en las diferentes bases de datos arrojaron un total de 585 artículos científicos. Luego de eliminar 316 estudios duplicados, se obtuvieron 269, los cuales se evaluaron más a fondo utilizando el título y el resumen según los datos de interés. Se excluyeron 150 estudios relacionados con sífilis congénita, quedando 119 artículos. Posteriormente se eligieron los artículos relevantes y se excluyeron 34 trabajos de investigación debido a que los estudios poblacionales estaban fuera del área de las Américas. Finalmente, se incluyeron en el análisis un total de 85 artículos. Una vez seleccionados los artículos, todos ellos fueron

evaluados de manera independiente, cuando durante la revisión del título, resumen y palabras clave del artículo hubo para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento.

Resultados y discusión

En la Tabla 1, se muestran los artículos de investigación relacionados con el origen epidemiológico de la sífilis. De los diez artículos analizados sobre este tema, seis (60%) aportan evidencias que apoyan la teoría Pre-colombina sobre el origen de la sífilis. Tres artículos presentan evidencias que sugieren la existencia de sífilis en el continente americano antes del año 1495 y por lo tanto apoya la teoría Colombina del origen de la sífilis. Mientras que un artículo revisa las teorías existentes que intentan explicar los orígenes de la enfermedad sin validar o anular alguna en particular.

Tabla 1. Origen epidemiológico de la sífilis.

País	Referencia	Teoría que prevalece	Principales resultados de la investigación
República Checa	(Byard, 2018)	No se apoya de manera concluyente alguna teoría en particular	Los datos genéticos y genómicos disponibles son, inconsistentes con cualquiera de las teorías manejadas sobre el origen de la sífilis.
Croacia	(Easterlin, 2021)	Teoría Pre-colombina	El análisis paleopatológico reveló un esqueleto del período antiguo (siglos II al VI dC) que presentaba marcadores esqueléticos similares a los descritos en un caso clínico en el que se confirmó sífilis congénita por reacción de Wasserman.
Bucarest	(Forrestel, 2020)	Teoría Pre-colombina	Se encontraron evidencias consistentes con sífilis en lesiones específicas en restos óseos fechados antes del viaje de Colón a América
Chile	(Ghanem, 2020)	Teoría Pre-Colombina	Este trabajo de investigación ofrece evidencias de que la sífilis existía en Europa Mediterránea, en el año 1492, antes de la partida de Colón.
Viena	(Harper, 2018)	Teoría Colombina	Se investigaron muestras de hueso procedentes de la colección anatómica-patológica del Museo de Historia Natural de Viena, procedentes de tres individuos que se sabía que estaban infectados con <i>Treponema pallidum</i> .
Suiza	(Hawley, 2019)	Teoría Pre-Colombina	Las treponemosis, tienen una historia mucho más antigua en el continente europeo y que la sífilis estaba presente en Europa mucho antes del viaje de Colón

Trabajo conjunto de varios países de Europa	(Kumar, 2018)	Teoría Colombina	Las comparaciones filogenéticas basadas en los genomas secuenciados indican que las cepas de <i>Treponema pallidum</i> examinadas comparten un ancestro común después del siglo XV.
Italia	(Mercuri, 2022)	Teoría Pre-colombina	Sugiere que la propagación de la epidemia de sífilis comenzó entre finales del siglo XV y principios del siglo XVI debido al aumento de la migración de personas en toda Europa.
Polonia	(Peeling, 2017)	Teoría Pre-Colombina	En éste artículo se analizan las tres principales teorías que intentan explicar los orígenes de la sífilis y se concluye que existen más evidencias que apoyan el origen Pre-colombino.
EEUU/2022	(Satyaputra, 2021)	Teoría Colombina	No hay pruebas suficientes como lo demuestran los hallazgos de ADN y paleopatología para respaldar la existencia de sífilis antes de 1492. Por lo tanto este artículo apoya la teoría Colombina del origen de la sífilis

En la Tabla 2, se registra la información relacionada con 10 artículos científicos, con estudios de prevalencia para sífilis en diferentes países de las Américas, 7 de los 10 estudios (70%) evidenciaron un predominio de sífilis en el sexo masculino sobre el femenino. Un artículo basado en una extensa revisión de las cifras de sífilis en la región de Las Américas estableció la prevalencia de la enfermedad de acuerdo al género y fue utilizado por la OMS y la OPS en su último informe del año 2021 sobre sífilis en la región. La prevalencia general estimada en la región de Las Américas fue de 49% para los hombres y 51% para las mujeres con edades comprendidas entre 15 a 49 años.

Tabla 2. Prevalencia de sífilis en personas sexualmente activas en las Américas, de acuerdo al género.

País	Referencia	n°	Género	Prevalencia de sífilis
Perú	(Tudor, 2022)	15.261	Masculino	10,5%
			Femenino	8,4%
México	(World Health Organization, 2021)	89.000	Masculino	15.4%
			Femenino	12.36%
Cuba	(Zetola & Klausner, 2019)	137	Masculino	31.5 %
			Femenino	64.9 %
Chile	(Cáceres, 2016)	4.147	Masculino	61.5%
			Femenino	38.5%

Colombia	(Blandón Buelvas, 2019)	145	Masculino	64,1%
			Femenino	35,9%
Brasil	(Kops, 2019)	8.071	Masculino	69.19%
			Femenino	30.81%
Región de las Américas	(World Health Organization, 2021)	19.9 M	Masculino	49%
			Femenino	51%
Argentina	(Rowley, 2019)	1.582	Masculino	38%
			Femenino	62%
Brasil	(Luppi, 2018)	205.424	Masculino	62.7%
			Femenino	37.3%
Chile	(Cavero Tardones, 2020)	266	Masculino	61%
			Femenino	29%

Discusión

La sífilis ha resurgido recientemente como un importante problema de salud pública (Tudor, 2022). Aunque ha habido una gran cantidad de investigación sobre la epidemiología de esta enfermedad, se ha realizado un trabajo limitado para sintetizar el extenso cuerpo de investigación y estimar sistemáticamente los patrones de la enfermedad en personas sexualmente activas en Las Américas. En el año 2012, la prevalencia puntual de sífilis en adultos sexualmente activos se estimó en 0,4%, en la región de Las Américas lo que representa alrededor de 937.000 infecciones (Ghanem, 2020). La mayoría de la sífilis adquirida sexualmente en la región ocurrió en personas con alto riesgo de contraer el VIH y otras infecciones de transmisión sexual (p. ej., trabajadores sexuales, poblaciones migrantes, HSH).

La sífilis es una infección bacteriana sistémica. Debido a sus múltiples manifestaciones clínicas, se le ha llamado el “gran imitador”. El origen de la sífilis ha sido controvertido y objeto de gran debate y se han postulado muchas teorías al respecto. Desde la primera epidemia de sífilis registrada en 1495, la controversia ha rodeado los orígenes de la bacteria *T. pallidum*. Algunos investigadores han argumentado que la bacteria que causa la sífilis, fue llevada del nuevo mundo a Europa por Cristóbal Colón y sus hombres (teoría Colombina), mientras que otros sostienen que la sífilis, tiene una historia mucho más antigua y que esta enfermedad estaba presente en Europa mucho antes de los viajes de Colón y fue trasladada al nuevo mundo por los hombres que viajaban en las carabelas (Teoría Pre-colombina) (Easterlin, 2021).

La gran mayoría de los estudios consultados en este trabajo de investigación respaldan la existencia de sífilis en el continente europeo antes de los viajes de Colón. Sin embargo, un trabajo realizado por de Kristin Harper y colaboradores en el año 2018 (Harper, 2018), trató de afianzar científicamente la teoría colombina del origen de la sífilis. Comparando 26 cepas diferentes de treponemas, similares a la bacteria que provoca la sífilis, pero que provocan otras dolencias como el pian. Harper y sus colegas observaron que las bacterias responsables

de las enfermedades de transmisión sexual se encontraban en muestras obtenidas en América del Sur (Harper, 2018).

Conclusiones

Según la información disponible y presentada en este trabajo de investigación se puede concluir que la prevalencia estimada de la sífilis en la región de las Américas aumentó entre 2012 y 2016 tanto en hombres como en mujeres sexualmente activos. Sobre la base de los valores de 2016, se estima que hay alrededor de 4.600.000 personas con sífilis en las Américas.

En la actualidad aún existe debate sobre el origen epidemiológico de la sífilis. Sin embargo, la mayoría de los trabajos de investigación apuntan a la existencia de la enfermedad en Europa antes de los viajes de Colon y por lo tanto apoyan la teoría Pre-colombina sobre el origen de la sífilis. Cuando se analizan las cifras de sífilis por países se observa un predominio del sexo masculino sobre el femenino. Sin embargo, para el año 2016, la región de las Américas en general tuvo una prevalencia de sífilis de 0.91% para los hombres y un 0.92 % para las mujeres de acuerdo a lo informado por la OMS.

El principal factor de riesgo para contraer sífilis en la población sexualmente activa de las Américas incluyen prácticas sexuales de alto riesgo, como las relaciones homosexuales sin protección, la promiscuidad, el uso de drogas ilícitas y el bajo nivel educativo y económico.

Referencias

- Luppi, C. (2018). Syphilis in the state of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* doi: 10.1590/1980-549720200103.
- Blandón Buelvas, M. (2019). Infección activa por sífilis en habitantes de calle y factores asociados. *Rev. salud pública.* 2019; 21(3): 357-361. doi.org/10.15446/rsap.v21n3.61039.
- Byard, R. (2018). Syphilis-Cardiovascular Manifestations of the Great Imitator. *J Forensic Sci.* 2018 Jul;63(4):1312-1315. doi: 10.1111/1556-4029.13709.
- Cáceres, K. (2016). Situación epidemiológica de sífilis (CIE 10: A50-A53.9). Chile. *Rev. chil. infectol.* 2018; 35(3): 284-296. doi.org/10.4067/s0716-10182018000300284.
- Cavero Tardones, A. (2020). Epidemiología de la sífilis con enfoque territorial: caso del Hospital de La Serena, años 2015-2017 [Epidemiological features of syphilis diagnosed at a clinic of sexually transmitted diseases]. *Rev Med Chil.*
- Easterlin, M. (2021). Maternal-to-Fetal Transmission of Syphilis and Congenital Syphilis. . *Neoreviews.* doi: 10.1542/neo.22-9-e585. PMID: 34470760.
- Forrestel, A. (2020). Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* Jan;82(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.073.
- Ghanem, K. (2020). The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):845-854 doi: 10.1056/NEJMra1901593.

- Harper, K. (2018). The origin and antiquity of syphilis revisited: an appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. *Am J Phys Anthropol*. doi: 10.1002/ajpa.21.
- Hawley, K. (2019). Structural Modeling of the *Treponema pallidum* Outer Membrane Protein Repertoire: a Road Map for Deconvolution of Syphilis Pathogenesis and Development of a Syphilis Vaccine.
- Kops, M. (2019). Self-reported syphilis and associated factors among Brazilian young adults: findings from a nationwide survey. *Braz J Infect Dis*. 2019 Jul-Aug;23(4):274-277. doi: 10.1016/j.bjid.2019.06.009.
- Kumar, S. (2018). 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.
- Mercuri, S. (2022). Syphilis: a mini review of the history, epidemiology and focus on microbiota. *New Microbiol*. Jan;45(1), 28-34.
- Peeling, R. (2017). Sífilis. *Imprimadores Nat Rev Dis*. doi: 10.1038/nrdp.2017.73.
- Rowley, J. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. doi: 10.2471/BLT.18.22848, 548-562.
- Satyaputra, F. (2021). The Laboratory Diagnosis of Syphilis. Sep 20. *J Clin Microbiol*. doi: 10.1128/JCM.00100-21.
- Tudor, M. (2022). Syphilis (Nursing) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- World Health Organization. (2021). Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021 Towards Ending STIs. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246296>.
- Zetola, N., & Klausner, J. (2019). Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis* ;44(9):1222–8. doi:10.1086/513427.