UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO: “GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA (GGT) COMO PARÁMETRO ASOCIADO A DAÑO HEPÁTICO EN RECIÉN NACIDOS CON SÍFILIS CONGÉNITA”

POR:

DRA. MAYELA MONTSERRAT ALVARADO GUAJARDO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

OCTUBRE, 2026

"GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA (GGT) COMO PARÁMETRO ASOCIADO A DAÑO HEPÁTICO EN RECIÉN NACIDOS CON SÍFILIS CONGÉNITA"

Aprobación de la tesis:

Dr. Pedro de Jesús Alanís García
Director de la tesis

Dra. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo
Coordinadora de enseñanza

Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de investigación

Dr. Med. Fernando Félix Montes Tapia
Jefe de Departamento

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martinez
Subdirector de estudios de posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios, por acompañarme en cada paso de este camino, darme vida y salud, la fortaleza en los momentos de incertidumbre y recordarme, aun en los días más difíciles, el propósito que me llevó a elegir esta profesión.

A mis padres y a mi hermana, por ser mi apoyo incondicional, por su amor, sus sacrificios y por enseñarme que la perseverancia y la disciplina permiten alcanzar incluso los sueños que parecen lejanos. Gracias por creer en mí, por sostenerme en los momentos de cansancio y por acompañarme en cada etapa de mi formación.

A mi novio, por acompañarme a lo largo de este camino desde el primer día de mi residencia, por sostenerme, encontrar siempre las palabras de ánimo y el optimismo. Por su paciencia, su amor, por comprender las ausencias, las guardias, y por estar siempre para mi a pesar de la distancia.

A mis compañeros de residencia que se volvieron mis amigos, por estar para mi en los días difíciles, ayudarme y hacer la carga más ligera. Siempre recordaré los momentos que compartiremos juntos y serán mis colegas en el futuro.

A mis maestros y al Departamento de Pediatría que han contribuido a mi formación académica y profesional. Gracias por compartir sus conocimientos, por sus enseñanzas y por impulsar en mí el pensamiento crítico, la responsabilidad y el compromiso con la atención integral de los pacientes pediátricos.

De manera especial, agradezco a mi asesor de tesis, el Dr. Pedro de Jesús Alanís García, por su orientación, disposición y acompañamiento durante el desarrollo de este trabajo. Gracias por compartir su experiencia y por contribuir a que este proyecto pudiera concretarse.

Finalmente, dedico este trabajo a mis pacientes, especialmente a los recién nacidos y a sus familias, quienes dan sentido a mi vocación y me recuerdan cada día la responsabilidad, la sensibilidad y el compromiso que implica cuidar la vida desde sus primeros momentos.

ÍNDICE

1. Antecedentes..... 7
2. Fisiopatología..... 7
3. Justificación..... 10
4. Planteamiento Del Problema..... 11
5. Objetivos..... 12
6. Hipótesis..... 12
7. Material Y Métodos..... 12
8. Definición De Variables..... 14
9. Técnica De Muestreo..... 17
10. Tamaño De La Muestra..... 17
11. Análisis Estadístico..... 18
12. Descripción General Del Estudio..... 18
13. Aspectos Éticos..... 19
14. Confidencialidad..... 20
15. Resultados..... 21
16. Discusión..... 27
17. Limitaciones..... 28
18. Conclusiones..... 29
19. Bibliografía..... 30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características maternas.....23
Tabla 2. Características del recién nacido.....24
Tabla 3. Características de VDRL materno y neonatal..... 25
Tabla 4. Comparación pareada de la GGT con las demás pruebas..... 26
Tabla 5. Rendimiento de cada prueba frente a colestasis..... 26
Tabla 6. Frecuencia de alteración y rendimiento frente a colestasis según el corte de GGT..... 26

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina aminotransferasa.
AST: Aspartato aminotransferasa.
FA: Fosfatasa alcalina.po
GGT: Gamma-glutamiltransferasa.
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
IgG: Inmunoglobulina G.
BH: biometría hemática
VDRL: Prueba de laboratorio para la investigación de enfermedades venéreas.
APGAR: Apariencia, pulso, gesticulación, actividad y respiración.
CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
CPN: Control prenatal.
IC: Intervalo de confianza.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
RN: Recién nacido.
ROC: Característica operativa del receptor.
RPR: Reagina plasmática rápida.
SDG: Semanas de gestación.
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
TP-PA: Aglutinación de partículas de Treponema pallidum.
TORCH: Toxoplasmosis, Otras infecciones, Rubéola, Citomegalovirus (CMV), Herpes simple

1. ANTECEDENTES

La sífilis congénita es una infección crónica sistémica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* al atravesar la placenta hacia el feto durante el embarazo. Se clasifica en temprana cuando las manifestaciones clínicas se presentan dentro de los primeros 2 años de vida y en tardía posterior a los 2 años **(1).**

La incidencia a nivel mundial ha ido en aumento siendo la región de África una de las más impactadas, con aproximadamente 404,000 casos registrados en 2016, lo que equivale al 57% del total mundial en ese año. Incluso en países desarrollados como Estados Unidos, la enfermedad no solo persiste, sino que su frecuencia va en aumento, con 918 casos reportados en 2017 y 2,148 en 2020. En México, la incidencia ha aumentado un promedio de 0.336 casos por cada 100,000 habitantes por año, siendo más alta en mujeres de 15 a 19 años, con 0.693 casos por cada 100,000. Los casos de sífilis congénita se incrementaron de 62 en 2010 a 372 en 2019; además, el aumento de casos en mujeres de 20 a 24 años se relacionó con el incremento de la sífilis congénita. Entre 2010 y 2018 se documentaron 83 muertes neonatales, con la mayor tasa en 2018 (0.88 por cada 100,000 RN) **(2,3,4).**

Los factores de riesgo para sífilis congénita incluyen múltiples parejas sexuales, inicio tardío o ausencia de control prenatal, y uso de drogas intravenosas como heroína o metanfetaminas **(5).**

2. FISIOPATOLOGÍA

La sífilis congénita se manifiesta cuando existe un paso transplacentario de *T. pallidum* proveniente de una infección sistémica en la madre. Aunque se desconoce la secuencia exacta, se cree que inicia con infección de la placenta, posteriormente del líquido amniótico y finalmente pasa al feto mediante el torrente sanguíneo **(6).**

Esta infección puede causar afección de múltiples sistemas y algunas manifestaciones clínicas pueden no aparecer por completo. En un estudio clínico de 51 niños con sífilis congénita temprana y afectación hepática, la manifestación más frecuente fue la anemia (56.9%), seguida por el exantema sifilítico (54.9%), descamación (35.3%) y esplenomegalia (29.4%). En ocasiones, la única manifestación son alteraciones en pruebas de laboratorio, principalmente elevación de ALT, AST y bilirrubina directa, que suelen normalizarse 2 semanas después del tratamiento **(7).**

Para la detección oportuna se debe realizar tamizaje materno con una prueba no treponémica cuantitativa como VDRL en la primera consulta prenatal o antes de la semana 28 de gestación, y al nacimiento en embarazadas con factores de riesgo

como VIH o residencia en zonas de alta incidencia. En algunos estados se recomienda al menos 3 tamizajes durante el embarazo. La confirmación se realiza con una prueba treponémica **(3,8).**

El diagnóstico de sífilis congénita puede ser complejo, ya que anticuerpos maternos IgG treponémicos y no treponémicos atraviesan la placenta, dificultando la interpretación de serologías reactivas. Por ello, las decisiones se basan en el diagnóstico materno, tratamiento recibido, hallazgos clínicos y comparación de títulos maternos y neonatales con la misma prueba y en el mismo laboratorio **(9).**

Todos los neonatos nacidos de madres con pruebas treponémicas y no treponémicas reactivas deben evaluarse con una prueba no treponémica cuantitativa realizada en suero del neonato y del mismo tipo que la materna **(9).**

Los neonatos deben ser evaluados en busca de signos como hidropesía no inmune, hiperbilirrubinemia conjugada, hepatomegalia, esplenomegalia, rinitis sifilítica, exantema o pseudoparálisis. Se recomienda estudio patológico de placenta o cordón y/o PCR para *T. pallidum* **(9).**

La CDC describe diferentes escenarios clínicos con recomendaciones de evaluación y tratamiento de neonatos nacidos de mujeres con pruebas treponémicas y no treponémicas reactivas durante el embarazo y al parto. La historia materna de infección y tratamiento para sífilis debe considerarse en la mayoría de escenarios, excepto cuando la sífilis congénita está probada o es altamente probable:

Escenario	Criterios	Evaluación recomendada
Sífilis congénita confirmada o altamente probable	Cualquier neonato con: ● Examen físico anormal compatible con sífilis congénita ● Un título serológico no treponémico cuantitativo en suero cuatro veces (o más) mayor que el título materno al momento del parto ● Una prueba positiva de campo oscuro o PCR en placenta, cordón umbilical, lesiones o fluidos corporales, o una tinción de plata positiva en placenta o cordón	● Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) para VDRL, recuento celular y proteínas. ● Biometría hemática completa (BH) con diferencial y recuento de plaquetas. ● Radiografías de huesos largos. **Otros estudios según la indicación clínica** (por ejemplo: radiografía de tórax, pruebas de función hepática, neuroimagen, examen oftalmológico y respuesta auditiva del tronco cerebral).

Sífilis congénita posible	Neonato con examen físico normal y un título serológico no treponémico cuantitativo en suero igual o menor a cuatro veces el título materno al momento del parto y además presente una de las siguientes condiciones: ● La madre no fue tratada, recibió tratamiento inadecuado o no existe documentación de haber recibido tratamiento. ● La madre fue tratada con eritromicina u otro esquema diferente a los recomendados las guías (es decir, un esquema que no incluya penicilina G). ● La madre recibió el esquema recomendado, pero el tratamiento se inició menos de 30 días antes del parto.	● Análisis de LCR para VDRL, recuento celular y proteínas. ● Biometría hemática completa (BH), diferencial y recuento de plaquetas. ● Radiografía de huesos largos.
Sífilis congénita poco probable	Recién nacido que tenga un examen físico normal y un título serológico no treponémico cuantitativo en suero igual o menor a cuatro veces el título materno al momento del parto y que además cumpla con ambas condiciones: ● La madre fue tratada durante el embarazo, el tratamiento fue apropiado para el estadio de la infección y el esquema terapéutico se inició ≥30 días antes del parto. ● La madre no presenta evidencia de reinfección ni de recaída.	No se recomienda ninguna evaluación.
Sífilis congénita improbable	Recién nacido con examen físico normal y un título sérico cuantitativo no treponémico igual o menor a cuatro veces el título materno al momento del	No se recomienda ninguna evaluación.

	parto y se cumplan ambos de los siguientes criterios: ● El tratamiento de la madre fue adecuado antes del embarazo. ● El título sérico no treponémico de la madre permaneció bajo y estable antes y durante el embarazo y al momento del parto	

Centers for Disease Control and Prevention. Congenital syphilis. Atlanta (GA): CDC; 2021 [cited 2026 Mar 14]

3. JUSTIFICACIÓN

La sífilis congénita continúa siendo un problema de salud pública relevante a nivel mundial y en México. La Organización Panamericana de la Salud ha reportado un incremento en los casos de sífilis materna y congénita, situación que también ha sido documentada en México durante la última década, donde los casos de sífilis congénita han aumentado hasta 6 veces entre 2010 y 2019 (García-Cisneros et al., 2021). Este incremento refleja deficiencias en la cobertura de detección prenatal y en el acceso al tratamiento oportuno durante el embarazo, lo cual favorece la transmisión vertical de *Treponema pallidum* y, con ello, el desarrollo de complicaciones neonatales.

Entre las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita, el compromiso hepático es uno de los hallazgos más frecuentes y de relevancia pronóstica. La afectación hepática puede presentarse como hepatomegalia, ictericia, colestasis, hipoalbuminemia o coagulopatía, y en los estudios de laboratorio se traduce en alteraciones de las enzimas hepáticas. Las enzimas más utilizadas para evaluar daño hepático son la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST), que reflejan lesión hepatocelular, y la fosfatasa alcalina (FA), asociada a colestasis. Sin embargo, existe poca evidencia sobre el comportamiento de la gamma-glutamiltransferasa (GGT) en este grupo de pacientes, a pesar de que esta enzima es un marcador sensible de colestasis y afectación biliar, condiciones que pueden estar presentes en la sífilis congénita.

Contar con un marcador bioquímico confiable que se asocie con la presencia de daño hepático clínico y riesgo de complicaciones permitiría:

1. Detectar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo, antes de la progresión a falla hepática o complicaciones graves.

2. Optimizar el seguimiento clínico y orientar la necesidad de estudios complementarios o intervenciones terapéuticas.

3. Mejorar la estratificación pronóstica, identificando a los neonatos que podrían requerir hospitalizaciones prolongadas o cuidados especiales.

La elección de la GGT como variable principal en este estudio se fundamenta en que su elevación puede preceder a las alteraciones evidentes de AST y ALT, al reflejar colestasis subclínica y afectación del sistema biliar intrahepático. Evaluar su comportamiento en comparación con otras enzimas hepáticas permitirá identificar su valor diagnóstico y pronóstico en el contexto de la sífilis congénita, contribuyendo a la generación de evidencia local aplicable a la práctica clínica en hospitales de tercer nivel.

Finalmente, este estudio es viable por la disponibilidad rutinaria de pruebas de función hepática en los laboratorios hospitalarios y el acceso a expedientes clínicos que documentan el estado clínico y los resultados bioquímicos de los recién nacidos. La factibilidad y bajo costo de la investigación la convierten en una oportunidad para aportar conocimiento clínico útil y de impacto inmediato en la atención neonatal y en el diseño de estrategias de vigilancia de sífilis congénita.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Magnitud: La sífilis congénita continúa representando un problema de salud pública importante con una incidencia que ha ido aumentando en diversos países, incluyendo México, a pesar de ser prevenible con un diagnóstico y tratamiento oportunos durante el embarazo. Esta infección puede afectar múltiples órganos y sistemas, y una de las manifestaciones más frecuentes es el compromiso hepático en el recién nacido. Las alteraciones en enzimas hepáticas como la AST, ALT, fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamiltransferasa (GGT) son comunes en estos pacientes, pero existe poca evidencia sobre cuál de estos marcadores ofrece mayor sensibilidad y valor pronóstico frente al daño hepático y la evolución clínica del neonato. Esto refleja la magnitud del problema al no contar con herramientas precisas para identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones.

Trascendencia: El daño hepático en la sífilis congénita puede implicar una mala evolución clínica requiriendo hospitalizaciones prolongadas e incluso riesgo de mortalidad neonatal. El contar con marcadores más útiles y específicos permitiría mejorar el abordaje clínico y establecer medidas de seguimiento individualizado. Identificar si la GGT tiene mayor valor que otras enzimas podría tener un impacto

directo en la toma de decisiones clínicas, tanto en el diagnóstico como en la estratificación del riesgo y seguimiento del paciente.

Vulnerabilidad: Este problema puede ser abordado de forma efectiva, ya que los estudios de función hepática (incluyendo la GGT) se realizan de forma rutinaria en la mayoría de los hospitales de tercer nivel y así evaluar el comportamiento de las enzimas hepáticas y su asociación con el estado clínico de los recién nacidos.

Pregunta de Investigación: ¿Es la gamma-glutamiltransferasa (GGT) un parámetro asociado a daño hepático en recién nacidos con sífilis congénita?

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar si la gamma-glutamiltransferasa (GGT) es un parámetro asociado a daño hepático en recién nacidos con sífilis congénita escenario 1 y 2

Objetivos específicos:

1. Determinar los niveles séricos de GGT, FA, ALT y AST en recién nacidos con diagnóstico confirmado de sífilis congénita escenario 1 y 2.

2. Identificar la presencia de manifestaciones clínicas de daño hepático en los recién nacidos estudiados.

3. Analizar la asociación entre los niveles de GGT y la presencia de daño hepático clínico en los recién nacidos con sífilis congénita.

4. Comparar la capacidad de la GGT frente a FA, ALT y AST para asociarse con daño hepático mediante análisis estadístico.

6. HIPÓTESIS

H_A: La gamma-glutamiltransferasa (GGT) es un parámetro asociado a daño hepático en recién nacidos con sífilis congénita.

H_O: La gamma-glutamiltransferasa (GGT) NO es un parámetro asociado a daño hepático en recién nacidos con sífilis congénita.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio es de tipo observacional, transversal, prospectivo y analítico. Se tomará una única muestra de sangre para procesar perfil bioquímico que incluya AST, ALT, FA y GGT en pacientes con diagnóstico de sífilis escenario 1 y 2.

Población

Recién nacidos con diagnóstico confirmado de sífilis congénita clasificados como escenario 1 y 2 atendidos en el servicio de neonatología de un hospital de tercer nivel durante un periodo de 6 meses.

Lugar o sitio de estudio.

El estudio será realizado en el área de Tococirugía/Neonatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, Nuevo León, México

Criterios de inclusión

- Recién nacidos de 0 a 28 días de vida con diagnóstico confirmado (escenario 1) de sífilis congénita del área de Neonatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

  Escenario 1: sífilis probada:

  - Exploración neonatal consistente con sífilis congénita o
  - VDRL >4 o
  - Campo oscuro (+) o PCR (+) en tejido o fluido
- Recién nacidos de 0 a 28 días de vida con diagnóstico de sífilis probada (escenario 1) de sífilis congénita del área de Neonatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

  Escenario 2: sífilis posible:

  - Exploración neonatal normal y
  - VDRL ≤4 títulos al materno más uno de los siguientes:
    - Madre sin tratamiento, tratamiento inadecuado o se desconoce
    - Madre tratada con eritromicina
    - Madre tratada <30 días previas al parto
- Disponibilidad de resultados de perfil hepático que incluyan al menos GGT y uno de los siguientes: FA, ALT o AST, obtenidos en el mismo episodio hospitalario y preferentemente en las primeras 72 horas del diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Recién nacidos con enfermedades hepáticas congénitas o adquiridas no relacionadas con sífilis.
- Coinfecciones diagnosticadas (TORCH, hepatitis viral, sepsis bacteriana confirmada).
- Pacientes con datos clínicos o bioquímicos incompletos.
- Haber recibido transfusión sanguínea o intercambio sanguíneo previo a la toma de la muestra para las pruebas hepáticas.

Criterios de eliminación

- Retiro del consentimiento informado por parte de los padres o tutores durante el estudio.
- Muestras sanguíneas insuficientes o no aptas para el procesamiento de GGT.
- Pérdida o falta de información clínica indispensable para el análisis de las variables principales.

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente:

Daño hepático definido como:

- Todos los neonatos afectados presentaban ictericia con más del 40% de bilirrubina directa del total o ≥ 2 mg/dL
- Transaminasas (ALT o AST) elevadas entre 7 a 150 veces el valor normal
- Acompañado o no de signos clínicos como hepatomegalia o ictericia sin otra causa aparente *Pagana & Pagana, 2023; StatPearls, 2023
- **Definición de colestasis:** Bilirrubina directa >1 mg/dL, o >20% de la bilirrubina total cuando ésta era >5 mg/dL

Para los rangos normales de los parámetros se utilizarán los valores según la referencia “Avery’s Diseases of the Newborn” (11)

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida normal
Alanina Aminotransferasa (ALT)	Enzima citoplásmica principalmente expresada en hepatocitos; su elevación sérica es un marcador específico de lesión hepatocelular. Se considerarán con daño	Cuantitativa y Nominal dicotómica	Unidades por litro (U/l) 29-69 U/L

	hepático aquellos con ALT >69 U/L		
Aspartato Aminotransferasa (AST)	Enzima presente en hígado, músculo cardíaco y esquelético; aunque su elevación también refleja daño hepático, es menos específica que la ALT.Se considerarán con daño hepático aquellos con AST >140 U/L	Cuantitativa y Nominal dicotómica	Unidades por litro (U/l) 16-140 U/L
Fosfatasa Alcalina (FA)	Enzima ligada al sistema biliar, huesos y otros tejidos. En el contexto hepático, su elevación junto con bilirrubina elevada y sin aumento proporcional en transaminasas indica un patrón **colestásico.** Se considerarán con daño hepático aquellos con FA >420 U/L	Cuantitativa y Nominal dicotómica	Unidades por litro (U/l) 150-420 U/L

Variable independiente:

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Gamma Glutamiltransferasa (GGT)	Enzima de la membrana celular involucrada en el metabolismo y transporte de aminoácidos mediante el ciclo gamma-glutamil. Distribuida principalmente en hígado, vías biliares, riñón, páncreas e intestino. La elevación de sus niveles séricos se asocia principalmente con enfermedades hepatobiliares y procesos de colestasis.	Cuantitativa y Nominal dicotómica	Unidades por litro (U/l) > 133 U/L

*Lothar T. Diagnóstico de laboratorio clínico: uso y evaluación de los resultados de laboratorio clínico, edición en inglés, 1998.

*Jacobs DS, Demott WR Grady H. et al., Manual de pruebas de laboratorio, editado por Lexi-Comp Inc., Cleveland, Estados Unidos de América, cuarta edición, 1996.

Cabrera-Abreu JC, Green A. γ-Glutamiltransferasa: valor de su medición en pediatría. Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine . 2002;39(1):22-25. doi: 10.1258/0004563021901685

Otras variables clínicas o paraclínicas:

Variable	Escala de medición	Definición operacional	Unidad de medida
Edad materna	Cuantitativa continua	Edad de la madre al momento del parto	Años
Semanas de gestación	Cuantitativa discreta	Semanas de gestación al momento del diagnóstico	Semanas
Control prenatal	Cualitativa ordinal	Número de consultas de control prenatal recibidas durante el embarazo	Número de consultas
Tratamiento materno	Cualitativa nominal	Esquema de tratamiento recibido por la madre para sífilis durante el embarazo	Dosis de penicilina
VDRL materno	Cuantitativa discreta	Título serológico no treponémico materno reportado en VDRL	Dilución (ej: 1:8)
Sexo del recién nacido	Cualitativa nominal	Sexo biológico del recién nacido	Masculino/femenino
SDG al nacimiento	Cuantitativa discreta	Edad gestacional del recién nacido al momento del nacimiento	Semanas
Patología materna	Cualitativa nominal	Presencia de enfermedades maternas durante el embarazo	Si/No y tipo
Vía de nacimiento	Cualitativa nominal	Tipo de vía por la cual ocurrió el nacimiento	Parto/cesárea
Peso al nacer	Cuantitativa continua	Peso del recién nacido medido inmediatamente después del nacimiento	kilogramos
Talla al nacer	Cuantitativa continua	Longitud del recién nacido al nacimiento	centímetros
Peso para la edad gestacional	Cualitativa ordinal	Clasificación del peso del RN según	Adecuado/bajo/grande

		su edad gestacional	
Perímetro cefálico	Cuantitativa continua	Medición del perímetro cefálico del recién nacido al nacimiento	centímetros
Apgar al minuto y a los 5 minutos	Cuantitativa discreta	Puntaje APGAR obtenido al primer y quinto minuto de vida	puntos (0-10)
Anomalías a la exploración física	Cualitativa nominal	Presencia de hallazgos anormales en la exploración física	Si/No y tipo
Escenario de sífilis	Cualitativa ordinal	Clasificación clínica de sífilis congénita según criterios CDC	Escenario 1 al 2
Tratamiento del recién nacido	Cualitativa nominal	Esquema terapéutico administrado al RN para sífilis congénita	Dosis de penicilina y días
VDRL en LCR	Cuantitativa discreta	Resultado del VDRL realizado en líquido cefalorraquídeo del RN	Positivo/negativo

9. TÉCNICA DE MUESTREO

No probabilístico por casos consecutivos

10. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para cálculo de tamaño mínimo de muestra se utilizó una fórmula para comparar dos proporciones para una hipótesis unilateral, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, y una proporción de GGT elevada en el grupo con daño hepático, de acuerdo a un estudio piloto realizada con 20 pacientes, de 0% y en el grupo sin daño hepático de 23% el tamaño de muestra calculado es de 23. Ajustando para un 10% de posibles pérdidas, el número de pacientes a incluir es 25 por grupo.

$$n = \frac{[Za * \sqrt{2p(1-p)} + Zb * \sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}]^2}{(p1-p2)}$$

n : sujetos necesarios en cada una de las muestras

Za: Nivel de confianza del 95% corresponde un coeficiente 1.96

ZB: Poder estadístico deseado

p1. Proporción en el grupo de referencia sin daño hepático 23% (estudio piloto)

p2. Proporción en el grupo de casos con daño hepático 0% (estudio piloto)

p: Media de las dos proporciones p1 y p2



COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES

(Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)

	Indique número del tipo de test	
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	1	UNILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1-α)		95%
Poder estadístico		80%
P_1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)		23%
P_2 (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)		0%
TAMAÑO MUESTRAL (n)		23

EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS

Proporcion esperada de pérdidas (R)	10%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	25

Beatriz López Calviño
Salvador Pita Fernández
Sonia Pértega Díaz
Teresa Seoane Pillado
Unidad de epidemiología clínica y bioestadística
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña

*Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes, y las continuas con media desviación estándar si seguían distribución normal (Shapiro-Wilk, p ≥ 0,05) o con mediana (percentiles 25-75) en caso contrario. La frecuencia de alteración de cada enzima se presentó con IC95% de Wilson. Se compararon las cuatro pruebas con la prueba Q de Cochran y, por pares frente a la GGT, con la prueba de McNemar exacta, con ajuste de Holm y diferencias pareadas con IC95% de Newcombe. Se calculó el acuerdo con kappa y las concordancias positiva y negativa. Para el panel tradicional se creó una variable compuesta (alteración de ALT, AST o FA). El rendimiento frente a colestasis se expresó con sensibilidad, especificidad y valores predictivos con IC95% exactos (Clopper-Pearson), y la asociación con la prueba exacta de Fisher. Como análisis de sensibilidad se repitieron las comparaciones con cortes de GGT de 1,5 y 2 veces el límite. Los valores de GGT se compararon entre pacientes con y sin colestasis con la U de Mann-Whitney, se evaluó su discriminación con el área bajo la curva ROC y su correlación con la bilirrubina directa con el coeficiente de Spearman. La frecuencia de GGT alterada por escenario se comparó con la prueba exacta de Fisher. Los análisis frente a colestasis y de sensibilidad se consideraron exploratorios por el número de casos. Se usó SPSS 25 y un nivel de significancia de 0,05 bilateral.

12. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificarán a los recién nacidos con sífilis congénita escenario 1 (sífilis congénita comprobada o altamente probable) y escenario 2 (sífilis congénita posible) en un periodo de 6 meses. De acuerdo con las guías de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estos pacientes requieren una evaluación integral que incluye exploración física completa y perfil bioquímico para valorar pruebas de función hepática cuando estén clínicamente indicadas.

Como parte de este abordaje diagnóstico, se realiza la obtención de una muestra sanguínea. En el presente estudio se aprovechará dicha toma de muestra para obtener además la determinación de gamma-glutamiltransferasa (GGT), sin requerir punciones adicionales al paciente. Se procesará además el perfil bioquímico completo en las primeras 24 horas del nacimiento incluyendo AST, ALT, FA.

Se utilizarán los valores de referencia mencionados en el apartado 9 “definición de variables” para identificar cuáles están alterados e identificar cuáles cumplen con la definición de daño hepático. Se recolectará en una base de datos los datos maternos como tratamiento materno (adecuado o no adecuado) estadio de sífilis, serologías, edad gestacional al tratamiento, comorbilidades y datos neonatales como edad gestacional, peso al nacer, sexo, Apgar, presencia de hepatomegalia a la exploración, ictericia clínica, otros signos/síntomas asociados a daño hepático (apartado de “otras variables clínicas o paraclínicas”).

En caso de identificarse resultados alterados o clínicamente relevantes en las pruebas de función hepática realizadas durante el estudio, dichos hallazgos serán notificados oportunamente al médico tratante responsable del recién nacido para su valoración e integración al contexto clínico del paciente. Los resultados formarán parte del expediente clínico y podrán ser utilizados para orientar estudios complementarios, vigilancia o intervenciones terapéuticas según el criterio del equipo médico tratante.

La participación en el estudio no modificará las decisiones diagnósticas o terapéuticas, las cuales permanecerán bajo la responsabilidad del médico tratante y de acuerdo con los protocolos institucionales vigentes. Los recién nacidos con alteraciones identificadas continuarán recibiendo el seguimiento y manejo clínico dependiendo del escenario de sífilis congénita que se considere necesario como parte de su atención médica habitual.

13. ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo será sometido para su evaluación al Comité de Ética y Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y se iniciará hasta que cuente con la autorización y el número de registro del CEI y CI. Los

procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de 1975 y enmendada en 1989, y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

Los datos personales de los sujetos de investigación no se mostrarán y se mantendrán con iniciales únicamente, además de resguardar la información exclusivamente por el personal que se encuentra dentro del protocolo.

Se seleccionará a los participantes de manera equitativa, de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos, sin discriminación, y basándose en su diagnóstico. Los investigadores se comprometerán a resguardar la confidencialidad de los datos de los participantes, codificando la información para eliminar identificadores personales. Para la medición de GGT se aprovechará la muestra obtenida durante la toma de laboratorios que ya forman parte del abordaje inicial de estos pacientes, por lo que no se realizarán punciones adicionales.

El presente estudio se considera de riesgo mínimo, ya que no modifica el manejo médico habitual de los recién nacidos con sífilis congénita. La única intervención relacionada con la investigación consiste en la obtención de sangre durante una toma de muestra ya indicada clínicamente para la determinación de gamma-glutamiltransferasa (GGT), como parte del protocolo de abordaje en estos pacientes sin requerir procedimientos invasivos adicionales. Debido a que los sujetos de investigación son recién nacidos, se solicitará y obtendrá previamente el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales antes de su inclusión en el estudio. El estudio contará con la aprobación y registro del Comité de Investigación y del Comité de Ética en Investigación.

14. CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida durante el desarrollo del estudio será tratada con estricta confidencialidad y utilizada exclusivamente para fines de investigación. Cada participante tendrá solo sus iniciales, sin número de expediente ni otros datos que permitan la identificación directa de los sujetos de investigación.

La base de datos electrónica será resguardada en una computadora institucional protegida mediante contraseña y únicamente tendrá acceso el investigador principal y los coinvestigadores autorizados. Los documentos físicos que contengan información identificable, incluyendo los consentimientos informados, serán almacenados en el expediente el cual se resguarda en área del departamento y solo tiene acceso personal autorizado.

La información será conservada durante un periodo de 5 años posteriores a la finalización del estudio, de acuerdo con la normatividad institucional vigente. Una

vez concluido dicho periodo, los documentos físicos serán destruidos y los archivos electrónicos serán eliminados de forma permanente. Los resultados se presentarán de manera agrupada y anonimizada, garantizando que ningún participante pueda ser identificado en publicaciones, presentaciones o reportes derivados de la investigación.

15. RESULTADOS

Procedimientos de laboratorio: A todos los pacientes se les midieron en las primeras 48 horas de vida, biometría hemática, VDRL sérico, bilirrubinas total, directa e indirecta, ALT, AST, FA y GGT. Se realizó VDRL y análisis citoquímico en líquido cefalorraquídeo (LCR) en 48 pacientes (80%) y radiografía de huesos largos en 60 casos.

Definición de alteración enzimática: Una enzima se consideró alterada cuando superó el límite superior de referencia neonatal ya mencionado previamente. El límite superior de la GGT fue de 133 U/L. Para el análisis de sensibilidad se usaron cortes de 1,5 veces (199,5 U/L) y 2 veces (266 U/L) ese límite.

Definición de colestasis: Bilirrubina directa >1 mg/dL, o >20% de la bilirrubina total cuando ésta era >5 mg/dL. Este criterio es independiente de las enzimas evaluadas. La bilirrubina se midió en la misma muestra que las enzimas.

Población: Se analizaron 60 recién nacidos: 23 (38,3%) en escenario 1 y 37 (61,7%) en escenario 2; 35 (58,3%) fueron mujeres y 37 (61,7%) nacieron por cesárea. Todas las madres tuvieron tratamiento no adecuado. Todas las muestras se obtuvieron los primeros dos días de vida. El LCR se estudió en 48 pacientes (80%) y estuvo alterado en 15 (31,3%), las 12 muestras no estudiadas fueron por punción traumática no valorable. La radiografía de huesos largos fue normal en 59 pacientes y estuvo alterada en 1.

Signos clínicos: Catorce pacientes (23,3%) presentaron manifestaciones clínicas o radiográficas de sífilis congénita: 10 con descamación palmoplantar, 3 con hepatomegalia, 1 con rinitis. La sífilis materna se diagnosticó con una mediana de 36,0 semanas de gestación (P25-P75 32,3-38,3) y los recién nacidos nacieron con una mediana de 38,4 semanas (P25-P75 37,1-39,3; media ± DE 38,3 ± 1,4), valores que se presentan en las **Tabla 1 y 2.**

Frecuencia de alteración enzimática: La GGT estuvo alterada en 27 pacientes (45,0%; IC95% 33,1-57,5), AST en 11 (18,3%; 10,6-29,9), FA en 3 (5,0%; 1,7-13,7) y ALT en 2 (3,3%; 0,9-11,4); la frecuencia difirió entre las pruebas (Q de Cochran = 46,69; gl = 3; $p < 0,001$). En las comparaciones pareadas, la GGT se alteró con mayor frecuencia que ALT, FA y AST **(Tabla 4).** El acuerdo entre la GGT y las otras

pruebas fue bajo (kappa 0,004 a 0,048). Con el panel tradicional, 12 pacientes (20,0%; IC95% 11,8-31,8) tuvieron alguna alteración. Veintiún pacientes (35,0%; IC95% 24,2-47,6) tuvieron alteración sólo de la GGT y 6 (10,0%) solo del panel tradicional; al agregar la GGT, los pacientes con alguna alteración pasaron de 12 a 33 (55,0%; IC95% 42,5-66,9).

Rendimiento frente a colestasis: Siete pacientes (11,7%; IC95% 4,8-22,6) cumplieron los criterios de colestasis. La GGT estuvo alterada en los 7 pacientes con colestasis y en 20 de los 53 sin colestasis. De los 21 pacientes con alteración sólo de la GGT, 5 (23,8%; IC95% 8,2-47,2) tuvieron colestasis, frente a ninguno de los 27 con GGT y panel tradicional normales (0%; IC95% 0-12,8; p de Fisher = 0,012).

Análisis de sensibilidad del punto de corte: Con el límite de 133 U/L la GGT estuvo alterada en 27 pacientes. Con cortes de 1,5 veces (>199,5 U/L) y 2 veces (>266 U/L) lo estuvo en 12 (20,0%; IC95% 11,8-31,8) y en 7 (11,7%; IC95% 5,8-22,2). Con ambos cortes, ningún paciente con GGT alterada tuvo a la vez alteración de ALT, AST o FA. Con el corte de 1,5 veces, la diferencia con ALT y FA se mantuvo (p = 0,013 y 0,035; p de Holm 0,039 y 0,070), pero no hubo diferencia con AST ni con el panel tradicional (p = 1,000 en ambos); con el corte de 2 veces no hubo diferencias **(Tabla 6).**
Al sumar la GGT al panel tradicional, los pacientes con alguna alteración fueron 24 con el corte de 1,5 veces y 19 con el de 2 veces, frente a 12 con el panel tradicional solo.

GGT como variable continua: La mediana de GGT fue de 230,0 U/L (P25-P75 140,0-320,0) en los pacientes con colestasis y de 85,0 U/L (54,0-153,0) en los pacientes sin colestasis (U de Mann-Whitney = 56,5; p exacto = 0,002). El área bajo la curva ROC fue de 0,85 (IC95% 0,73-0,96), resultado exploratorio. La GGT se correlacionó con la bilirrubina directa (rho de Spearman = 0,35; IC95% 0,09-0,56; p = 0,007).

Escenario: La GGT estuvo alterada en 12 de 23 pacientes del escenario 1 (52,2%) y en 15 de 37 del escenario 2 (40,5%) (diferencia 11,6 puntos; IC95% de -13,4 a 35,0; p de Fisher = 0,431).

Tabla 1. Características Maternas (n = 60)

Variable	Resultado n (%) N=60
Edad materna en años, mediana (P25-P75)	22,5 (20,0-28,0)
Cesárea	37 (61,7)
Semanas de gestación al diagnóstico materno mediana (P25-P75)	36,0 (32,3-38,3)
Control prenatal (SI)	42 (70,0)
Patología materna	
Sin otra patología	43 (71,7)
Diabetes mellitus gestacional	6 (10)
Preeclampsia	2 (3.3)
Hipotiroidismo	2 (3.3)
Toxicomanía	6 (10)
Hipertensión	1 (1.7)
Tratamiento materno	
No se trató	26 (43,3)
Incompleto (falto alguna dosis)	18 (30,0)
Falto tiempo de ultima dosis a nacimiento	13 (21,7)
Dosis inadecuada (UI)	3 (5,0)

Tabla 1. Características maternas (n = 60) P25-P75: percentiles 25 a 75. Todas las muestras de laboratorio se obtuvieron al segundo día de vida.

Tabla 2. Características de Recién nacido (n = 60)

Variable	Resultado n (%)
Sexo femenino	35 (58,3)
Semanas de gestación	38,4 (37,1-39,3)
Peso al nacer en g, media ± DE	2952 ± 412
Talla en cm, mediana (P25-P75)	49,0 (48,0-50,0)
Perímetro cefálico en cm, mediana (P25-P75)	33,0 (33,0-34,0)
Trofismo	
- Peso adecuado para la edad - Peso bajo para la edad	43 (71,7) 17 (28,3)
Apgar al minuto, mediana (P25-P75)	8 (8-9)
Apgar a los 5 minutos, mediana (P25-P75)	9 (9-9)
Escenario sífilis congénita	
- Escenario 1 - Escenario 2	23 (38,3) 37 (61,7)
Signos clínicos	14 (23,3)
BHC alterada	3 (5,0)
Leucocitos, $\times 10^3/\mu L$, media ± DE	17,5 ± 5,2
Plaquetas, $\times 10^3/\mu L$, mediana (P25-P75)	289 (233-324)
LCR alterado	15 (31,3)
VDRL en LCR alterado	3 (5,0)
Radiografía de huesos largos alterada	1 (1,7)
Bilirrubina total, mg/dL, mediana (P25-P75)	3,0 (2,3-4,3)
Bilirrubina directa, mg/dL, mediana (P25-P75)	0,5 (0,4-0,6)
Colestasis	7 (11.7)

Tabla 2. Características de Recién nacido (n = 60) P25-P75: percentiles 25 a 75. Todas las muestras de laboratorio se obtuvieron al segundo día de vida.

Tabla 3. Características de VDRL materno y neonatal

Variable	Resultado n (%) N=60	Resultado n (%) N=60
VDRL	MATERNO	NEONATAL
1:1	1 (1.7)	2 (3.3)
1:2	15 (25)	16 (26.7)
1:4	14 (23.3)	7 (11.7)
1:8	10 (16.7)	16 (26.7)
1:16	16 (26.7)	11 (18.3)
1:32	4(6.7)	5 (8.3)
1:64	0 (0)	3 (5)

Tabla 3. Características de VDRL materno y neonatal. VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*)

Tabla 4. Comparación pareada de la GGT con las demás pruebas

GGT frente a	Solo GGT	Solo otra transaminasa	Ambas	Diferencia en puntos (IC95%)	p McNemar	p Holm
ALT	26	1	1	41,7 (27,3-54,4)	< 0,001	< 0,001
FA	25	1	2	40,0 (25,4-52,9)	< 0,001	< 0,001
AST	22	6	5	26,7 (10,1-41,4)	0,004	0,004
Tradicional (ALT, AST o FA)	21	6	6	25,0 (8,3-39,9)	0,006	no aplica

Tabla 5. Rendimiento de cada prueba frente a colestasis (7 casos, 53 sin colestasis)

Prueba	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP	VPN (IC95%)	p Fisher	p Holm
GGT	100% (59,0-100)	62,3% (47,9-75,2)	25,9%	100% (89,4-100)	0,002	0,012
FA	28,6% (3,7-71,0)	98,1% (89,9-100)	66,7%	91,2%	0,034	0,134
Panel tradicional	28,6% (3,7-71,0)	81,1% (68,0-90,6)	16,7%	89,6%	0,619	1,000
ALT	14,3% (0,4-57,9)	98,1% (89,9-100)	50,0%	89,7%	0,221	0,664
AST	14,3% (0,4-57,9)	81,1% (68,0-90,6)	9,1%	87,8%	1,000	1,000

Tabla 6. Frecuencia de alteración y rendimiento frente a colestasis según el corte de GGT

Corte de GGT (U/L)	GGT alterada (%)	p McNemar frente a ALT / AST / FA / panel tradicional	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP	VPN	p Fisher
>133 (límite)	27 (45,0)	ALT < 0,001 AST 0,004 FA < 0,001 Tradicional 0,006	100% (59,0-100)	62,3% (47,9-75,2)	25,9%	100%	0,002
>199,5 (1,5×)	12 (20,0)	ALT 0,013 AST 1,000 FA 0,035 Tradicional 1,000	57,1% (18,4-90,1)	84,9% (72,4-93,3)	33,3%	93,8%	0,025
>266 (2×)	7 (11,7)	ALT 0,180 AST 0,481 FA < 0,344 Tradicional 0,359	42,9% (9,9-81,6)	92,5% (81,8-97,9)	42,9%	92,5%	0,029

16. DISCUSIÓN

Hallazgo principal: En este grupo de recién nacidos con sífilis congénita, la GGT se alteró con una frecuencia mucho mayor que ALT, AST y FA con el límite de referencia, y 21 de los 27 pacientes con GGT alterada no tenían alteración de ninguna de las otras tres pruebas. Además, la GGT estuvo alterada en todos los pacientes con colestasis, mientras que el panel tradicional identificó sólo dos de siete, y los valores de GGT fueron mayores en los pacientes con colestasis (AUC 0,85).

La mayor frecuencia de alteración de la GGT depende del corte: con 1,5 veces el límite igualó al panel tradicional (12 frente a 12 pacientes) y con 2 veces no hubo diferencias. Lo que se mantuvo con todos los cortes fue que la GGT identificó a pacientes que el panel tradicional no detectaba (con 1,5 y 2 veces, sin ninguna superposición) y que su alteración se asoció con colestasis (p de Fisher entre 0,002 y 0,029), con la disminución de sensibilidad y el aumento de especificidad esperables al subir el corte. Por ello la GGT aporta información complementaria al panel tradicional.

Es probable que la sífilis congénita afecte con frecuencia el sistema biliar, y que la GGT, muy sensible a la colestasis, lo refleje antes o con mayor frecuencia que las

transaminasas. El valor predictivo negativo de 100% sugiere que una GGT normal al segundo día de vida hace improbable la colestasis en esta población, lo que podría ser útil como prueba de tamizaje.

Especificidad y falsos positivos: Veinte de los 27 pacientes con GGT alterada no cumplieron criterios de colestasis (VPP de 25,9%). Esto puede deberse a la elevación fisiológica de la GGT en los primeros días de vida, a puntos de corte que no se ajustan exactamente al segundo día de vida, a afectación hepática sin colestasis franca, o a que la colestasis aparezca después de la medición. Por ello, la GGT debe interpretarse como una prueba de tamizaje y no como confirmación.

Implicaciones clínicas: Si estos resultados se confirman, incluir la GGT en la evaluación inicial podría identificar a pacientes con afectación hepática que el panel tradicional no detecta y que podrían requerir vigilancia o un esquema de tratamiento distinto. Esta decisión no puede basarse en este estudio, que no evaluó desenlaces clínicos ni cambios de tratamiento.

Fortalezas: Cohorte consecutiva de un año, población homogénea (solo sífilis congénita, sin otra patología) muestras tomadas todas al segundo día de vida, criterio de colestasis independiente de las enzimas evaluadas y análisis pareado con corrección por comparaciones múltiples.

17. LIMITACIONES

1. Muestra pequeña y de un solo centro, con solo 7 casos de colestasis, lo que genera intervalos de confianza amplios; el análisis frente a colestasis es exploratorio.
2. Una sola medición por paciente, sin seguimiento: no se puede evaluar valor pronóstico ni respuesta al tratamiento.
3. No hay un estándar de referencia independiente de daño hepático distinto de la colestasis, por lo que la mayor frecuencia de alteración de la GGT no equivale por sí sola a mayor exactitud diagnóstica.
4. La colestasis y las enzimas se midieron en la misma muestra, sin cegamiento.
5. Los valores de corte provienen de la literatura; la sensibilidad de los resultados se evaluó con cortes de 1,5 y 2 veces el límite y la ventaja de frecuencia de la GGT se atenuó con ellos; además, la sensibilidad de 100% con el límite de 133 U/L depende de un paciente con GGT de 137 U/L, apenas por encima de él.
6. La población fue seleccionada (sífilis congénita en escenarios 1 y 2), por lo que los resultados no son extrapolables a otros recién nacidos.
7. El LCR se estudió sólo en 48 de 60 pacientes.

18. CONCLUSIONES

En recién nacidos con sífilis congénita, la GGT se alteró con mayor frecuencia que ALT, AST y FA con el límite de referencia, ventaja que se atenuó con cortes más estrictos, e identificó pacientes distintos de los del panel hepático tradicional. Su alteración se asoció con colestasis con los tres cortes evaluados y sus valores la discriminaron bien (AUC 0,85), aunque con baja especificidad y pocos casos. Estos resultados exploratorios sugieren que la GGT podría complementar el panel tradicional y justifican estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor número de casos que evalúen su valor pronóstico.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Avery GB, MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK. *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
2. Azqul MM, Griner SB, Pinto CN. Congenital syphilis in the US: a narrative review. *Sex Transm Dis*. 2025;52(4):211–6.
3. Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2019.
4. Catarino S, Carvalho L, Ramos A, Rodrigues M, Reis-Melo A. Congenital syphilis on the rise: review of a five-year period in a referral hospital in Portugal. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2025;102(5):503800.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Congenital syphilis [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2021 [cited 2026 Mar 14]. Obtenido de: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/congenital-syphilis.htm
6. Chevalier FJ, Bacon O, Johnson KA, Cohen SE. Syphilis: a review. *JAMA*. 2025;[Epub ahead of print].
7. Fang J, Partridge E, Bautista GM, Sankaran D. Congenital syphilis epidemiology, prevention, and management in the United States: a 2022 update. *Cureus*. 2022;14(12):e33009.
8. García-Cisneros S, Herrera-Ortiz A, Olamendi-Portugal M, Sánchez-Alemán MA. Re-emergence of syphilis in women of reproductive age and its association with congenital syphilis in Mexico during 2010–2019. *BMC Infect Dis*. 2021;21:992.
9. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
10. Lehman A, Olson N, Foster J, Contag S. A narrative review of congenital syphilis in the United States: innovative perspectives on a complex disease. *Sex Transm Dis*. 2025;52(4):217–24.
11. Newman L, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147910.
12. Organización Mundial de la Salud. *Eliminación de la transmisión maternoinfantil de la sífilis*. Ginebra: OMS; 2020.
13. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17073.
14. Prashanth GP, Bharath Kumar R, Sudeep K, Yelameli BC. Hepatic involvement in early congenital syphilis: A clinical study. *Indian J Pediatr*. 2019;86(5):435–9.
15. Qin JB, Feng TJ, Yang TB, Hong FC, Lan LN, Cai YM, et al. Risk factors for congenital syphilis and neonatal death: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e352–9.

16. Rochel-Pérez EA, Martín-Dorantes MA, Méndez-Domínguez N. Estimation of the incidence of congenital syphilis in Mexico between 2019 and 2023. *Cureus*. 2024;16(7):e63913.
17. Salomè S, Cambriglia MD, Montesano G, Capasso L, Raimondi F. Congenital syphilis: a re-emerging but preventable infection. *Pathogens*. 2024;13(6):481.
18. Sánchez PJ. Congenital syphilis: clinical features and diagnosis.
19. Tetteh A, Moore V. The rise of congenital syphilis in Canada: threats and opportunities. *Front Public Health*. 2025;12:1522698.
20. Thean L, Moore A, Nourse C. New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(5):452–60.
21. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187.