



INFORME BREVE

Asociación del consumo de drogas ilícitas en mujeres embarazadas y sífilis congénita en un Hospital Público de México

Lucía Miramontes-Buiza^{a,b}, Juan Carlos Lona-Reyes^{a,b,c,*},
Rene Oswaldo Pérez-Ramírez^{b,d}, Diego Magallón-Picazo^c, Araceli Cordero-Zamora^{a,b},
Larissa María Gómez-Ruiz^d y Tania Alejandra Cruz-Chávez^c

^a *Infectología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca», Guadalajara, Jalisco, México*

^b *Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, Jalisco, México*

^c *Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México*

^d *Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I Menchaca», Guadalajara, Jalisco, México*

Recibido el 3 de marzo de 2023; aceptado el 3 de julio de 2023

Disponible en Internet el 19 agosto 2023

PALABRAS CLAVE

Sífilis congénita;
Drogas ilícitas;
Atención prenatal

Resumen Realizamos un estudio de casos y controles anidado en una cohorte con el objetivo de estudiar la asociación del consumo de drogas ilícitas y sífilis congénita (SC). Los casos se diagnosticaron mediante pruebas treponémicas y no treponémicas en la madre y el recién nacido (RN). Se realizó un análisis multivariado con regresión logística. Se registraron 6.171 nacimientos con edad gestacional promedio 37,8 semanas y se diagnosticaron 62 eventos de SC (incidencia: 10,5 eventos/1.000 RN). Los factores maternos asociados fueron el uso de drogas ilícitas (OR = 14,08; IC 95% = 1,19-166,6), menos de cinco consultas en el control prenatal (OR = 2,9; IC 95% = 1,12-7,53), más de dos parejas sexuales (OR = 3,76; IC 95% = 1,62-8,71) y estudios universitarios (OR = 0,06; IC 95% = 0,005-0,85). Entre las madres de los casos, la prevalencia del consumo de drogas ilícitas fue de 22,6% y las más frecuentes fueron las metanfetaminas y la marihuana.

© 2023 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carloslona5@hotmail.com (J.C. Lona-Reyes).

KEYWORDS

Congenital syphilis;
 Illicit drugs;
 Prenatal care

Association of illicit drug use in pregnant women and congenital syphilis in a public hospital in Mexico

Abstract We conducted a nested case-control study within a cohort with the aim of studying the association between illicit drug use and congenital syphilis (CS). Cases were diagnosed based on treponemal and non-treponemal tests conducted both in the mother and the newborn (NB). Multivariate analysis with logistic regression was performed. A total of 6171 births with a mean gestational age of 37.8 weeks were recorded and 62 CS events were diagnosed (incidence 10.5 events/1000 NB). Associated maternal factors were illicit drug use (OR 14.08, 95% CI 1.19–166.6), <5 prenatal visits (OR 2.9, 95% CI 1.12–7.53), more than two sexual partners (OR 3.76, 95% CI 1.62–8.71) and professional education level (OR 0.06, 95% CI 0.005–0.85). Among the mothers of the cases presented, the prevalence of illicit drug use was 22.6% and the most frequent drugs were methamphetamines and cannabis.

© 2023 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La infección congénita por *Treponema pallidum*, o sífilis congénita (SC), habitualmente se adquiere por vía transplacentaria o por el contacto del recién nacido (RN) con lesiones infectadas en el canal de parto. Si la infección materna durante el embarazo no se diagnostica y se trata, la probabilidad de infección fetal es alta (45-80%) y depende, principalmente, del estadio clínico materno. El riesgo es mayor en los estadios primario, secundario y latente temprano. Los resultados adversos de la SC incluyen, además de las manifestaciones clínicas, aborto espontáneo, sepsis, muerte fetal o muerte neonatal^{5,11}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto diferentes estrategias con el objetivo de eliminar la SC y las infecciones maternas, entre estas, realizar pruebas de diagnóstico en la primera consulta de control prenatal y un tratamiento adecuado de la madre y su pareja⁴; sin embargo, en 2021 se registraron en México más de 6.000 eventos de infección en mujeres¹³.

Se ha descrito en diferentes partes del mundo un aumento en la incidencia de sífilis en mujeres en edad fértil^{10,12}. Entre los factores de riesgo, se encuentran un pobre control prenatal o un acceso inadecuado a los servicios de salud; no obstante, y de modo similar a lo que ocurre con otras enfermedades de transmisión sexual, el problema es multifactorial e influyen otros determinantes sociales y económicos, los que demandan un estudio más profundo⁶.

De acuerdo con información de la Comisión Nacional contra las Adicciones, desde 2002 se advierte un incremento significativo en el consumo de drogas ilícitas en México. Entre los años 2011 y 2016, dicho aumento ha sido 3,5 veces mayor en las mujeres adolescentes. La droga ilegal de mayor consumo es la marihuana, seguida de las metanfetaminas y la cocaína. Entre las consecuencias del uso de drogas ilícitas se enlistan los trastornos mentales y de comportamiento².

La presencia de adicciones durante el embarazo es probable que derive en un control prenatal inadecuado o una deficiente adherencia a las recomendaciones médicas. El objetivo de este estudio fue estudiar la asociación del uso de drogas ilícitas durante el embarazo y la SC.

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (HCGJIM), México. El mencionado hospital atiende a población abierta, principalmente, a quienes no tienen seguridad social y cuentan con escasos recursos económicos. El Departamento de Neonatología está integrado por la unidad de cuidados intensivos neonatales, con 27 cunas; la terapia neonatal intermedia, con 58 cunas; y el alojamiento conjunto madre-RN, que tiene 60 espacios.

Los casos y sus controles se seleccionaron de la cohorte de pacientes nacidos en la institución entre octubre de 2021 y noviembre de 2022. Se registró la fecha de nacimiento y las características demográficas del RN (peso, talla, edad gestacional y la edad materna).

Se clasificaron como casos los nacidos en la institución que recibieron el diagnóstico de SC. El diagnóstico se realizó mediante pruebas no treponémicas reactivas (*venereal disease research laboratory* [VDRL]) efectuadas al binomio madre-RN y se confirmó mediante pruebas treponémicas (ensayo inmunoenzimático o IgM por Western blot, o por ambos). Para cada caso, se seleccionó como control pareado al niño nacido inmediatamente después con una edad gestacional similar (± 1 semana) y cuya madre tuviera pruebas no treponémicas negativas, ya sea en el embarazo o en su hospitalización.

Se recopilaron los datos demográficos de los casos y sus controles a partir del expediente clínico; las siguientes variables maternas se determinaron por entrevista: edad, grado de escolaridad, ocupación, número de consultas de control prenatal, pruebas de tamizaje para sífilis realizadas durante el embarazo, número de parejas sexuales, uso de drogas lícitas (alcohol y tabaco), consumo de drogas ilícitas (marihuana, cocaína, crack, heroína y metanfetaminas) y comorbilidades (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, infección de vías urinarias, rotura prematura de membranas y eclampsia o preeclampsia). En los casos también se registraron las manifestaciones clínicas.

Definiciones

Sífilis congénita (SC): el diagnóstico se estableció mediante pruebas no treponémicas (VDRL) aplicadas al binomio madre-RN. Los casos y sus madres fueron notificados al Departamento de Vigilancia Epidemiológica y se realizaron pruebas confirmatorias en el RN y su madre. *A posteriori*, quienes resultaron negativos a las pruebas treponémicas se excluyeron como casos, pero continuaron formando parte de la cohorte de RN. Los casos se clasificaron dentro de uno de los siguientes tres escenarios clínicos: prueba no treponémica del RN positiva, con un título > 4 veces respecto del título de la madre (escenario I); prueba no treponémica del RN positiva, con un título < 4 veces respecto del título de la madre y con antecedente de tratamiento inadecuado o nulo durante el embarazo (escenario II); prueba no treponémica del RN positiva, con un título < 4 veces respecto del título de la madre, con examen físico normal y tratamiento materno en el embarazo, pero sin seguimiento serológico que corroborara el control de la infección (escenario III).

En el análisis estadístico, para la cohorte de los RN se estimó la incidencia de SC con intervalos de confianza al 95% (IC 95); en la misma cohorte, se comparó el riesgo de infección en función del peso al nacer y la edad materna. En el análisis descriptivo de las variables cualitativas, se estimaron frecuencias y porcentajes, y en el de las variables cuantitativas, media y desviación estándar (DE). En la comparación de subgrupos, se usaron pruebas χ^2 y *t* de Student, respectivamente, para el contraste de hipótesis.

Para el estudio de los factores asociados a SC, los casos fueron pareados con un control de edad gestacional similar. Se realizó el análisis bivariado y en la comparación de variables cualitativas y cuantitativas se usaron las pruebas de McNemar y de Wilcoxon para el contraste de hipótesis, respectivamente.

Las variables con valor de $p \leq 0,2$ se incluyeron en un análisis multivariado con regresión logística y se presentaron resultados como *odds ratios* (OR) e IC 95%. Se utilizó el programa IBM SPSS® Statistics versión 25 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) y OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 3.01, 2013). El proyecto fue aprobado por los correspondientes comités de ética e investigación del HCGJIM.

Durante el periodo de estudio, se registraron 6.171 nacimientos, con una edad gestacional promedio en semanas de 37,8 (máxima = 42; mínima = 23; DE = 2,5) y un peso promedio al nacer en gramos de 2.883,6 (máximo = 5.700; mínimo = 420; DE = 623,5).

Se excluyeron como casos 14 binomios madre-RN con pruebas no treponémicas positivas y treponémicas negativas. Se identificaron 62 eventos de SC y se estimó una tasa de incidencia de 10,5 eventos/1.000 RN (IC 95% = 7,78-12,78); 82,3% (n = 51) de los casos fueron hijos de mujeres entre 15 y 25 años. Correspondieron a los escenarios clínicos I, II y III 21% (n = 13); 56,4% (n = 35) y 22,6% (n = 14) de los eventos, respectivamente.

Presentaron síntomas relacionados con la infección 32,3% (n = 20); los más frecuentes fueron descamación de palmas y plantas (20/20), hepatomegalia (14/20), esplenomegalia (9/20), colestasis (9/20), fiebre (4/20), petequias (2/20) y microcefalia (2/20). De los resultados en las pruebas de

laboratorio, la trombocitopenia fue el hallazgo más frecuente (12/20).

Durante el embarazo, solo 45,8% de las madres de los casos y los controles recibieron información por su médico tratante sobre la sífilis perinatal. Entre las que se diagnosticó la infección, 61,3% de sus parejas no habían recibido tratamiento antibiótico.

Para el análisis de los factores de riesgo, a cada caso se le asignó un control de la misma edad gestacional (± 1 semana). En el análisis bivariado, se observó que las condiciones asociadas a SC fueron una edad materna más joven, tener menos consultas de control prenatal, un mayor número de parejas sexuales, el tabaquismo y el uso de drogas ilícitas. Por otro lado, un mayor grado de escolaridad materna se relacionó con menor riesgo (tabla 1).

Para el análisis multivariado, se ingresaron al modelo las variables con valor de $p < 0,2$; antes de hacerlo, las variables cuantitativas y ordinales fueron dicotomizadas tomando como referencia los promedios inferiores de los casos y los controles, o bien los valores más extremos, en el caso de variables ordinales. Para la obtención del modelo final, se ingresaron la totalidad de las variables y se excluyeron una a una en función de su significancia estadística o su influencia sobre el modelo. Las condiciones que, de forma independiente, se asociaron positivamente a la SC fueron el consumo de drogas ilícitas, tener menos de 5 consultas en el control prenatal y más de dos parejas sexuales. La educación universitaria se asoció negativamente a la SC (tabla 2)

Entre las madres con consumo de drogas ilícitas, las de uso más frecuente fueron las metanfetaminas, con 60% (9/15), seguidas de marihuana, 26,7% (4/15) y cocaína, 13,3% (2/15).

De los neonatos con SC, 90,3% requirieron hospitalización mayor a 24 h para el inicio del tratamiento antimicrobiano y el abordaje diagnóstico. En estos RN, se registraron tres defunciones y ninguna en sus controles ($p = 0,25$).

La incidencia de SC en nuestro estudio (10,5 eventos/1.000 RN) superó notoriamente la meta propuesta por la OMS (0,5 eventos/1.000 RN)⁴. Sin embargo, estos resultados son similares a los descritos en diferentes regiones del mundo, donde, en las últimas décadas, se ha observado un incremento progresivo en la incidencia de la infección^{10,12}. En Brasil, a pesar de las estrategias preventivas y de diagnóstico implementadas, la incidencia de sífilis en embarazadas se incrementó hasta en cinco veces y, de modo similar a lo hallado en este análisis, la incidencia en 2019 fue de 8,2 eventos/1.000 RN¹⁴.

En coincidencia con lo descrito por Vázquez-Campuzano et al.¹⁵, también en nuestro estudio el grupo etario predominante en las mujeres con infección por *T. pallidum* fue el de menores de 25 años.

En el HCGJIM notamos que un alto porcentaje (> 50%) de las parejas de las mujeres con sífilis no recibieron tratamiento. En Brasil, De Souza et al. reportaron que no se les prescribió tratamiento a las parejas de 18% de las embarazadas infectadas. Además, dichos autores observaron que 43,8% de los eventos se diagnosticaron al momento del parto, y que cuando la detección fue durante el embarazo, 54,2% recibió un tratamiento inadecuado³.

En RN con SC, menos de 40% son sintomáticos en los primeros días de vida, situación que dificulta el diagnóstico en

Tabla 1 Asociación de características maternas y del recién nacido con sífilis congénita (análisis bivariado, casos y controles pareados por edad gestacional)

		Casos n = 62	Controles n = 62	p**
<i>Recién nacido</i>				
Sexo masculino	%	53,2	46,8	0,61
Edad gestacional	Promedio, semanas	37,37	37,13	0,89
Peso al nacer	Promedio, gramos	2665,3	2796,1	0,086
Apgar 5 min	Promedio, puntos	8,8	8,7	0,83
Nacimiento cesárea	%	51,6	59,7	0,47
Hospitalización > 24 h	%	90,3	59,7	0,001
Defunciones	%	4,8	0	0,25
<i>Condiciones maternas</i>				
Edad	años	21,7	25,2	0,003
Escolaridad primaria o menor	%	32,3	1,7	0,09
Educación universitaria	%	1,6	11,3	0,03
Ocupación hogar	%	87,1	87,1	1,0
Consultas de control prenatal	#	5,14	6,7	0,01
Prueba treponémica embarazo	#	1,4	1,3	0,75
Parejas sexuales	Promedio	4,1	2,6	0,001
Tabaquismo	%	30,6	8,1	0,007
Alcoholismo	%	11,3	3,2	0,18
Uso de drogas	%	22,6	1,6	< 0,001
<i>Comorbilidades maternas</i>				
Ninguna	%	64,5	46,8	0,07
VIH	%	3,2	0	0,5
Infección urinaria/vaginosis	%	14,5	30,6	0,05
Rotura prematura membranas	%	1,6	0	1,0
Eclampsia/preeclampsia	%	3,2	9,7	0,29

** Pruebas de hipótesis: McNemar para variables cualitativas y Wilcoxon para variables cuantitativas; #: número.
VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2 Análisis multivariado (regresión logística) de factores asociados a sífilis congénita

	OR	IC 95%	p
Uso de drogas ilícitas	14,08	1,19-166,6	0,04
Consultas control prenatal < 5	2,9	1,12-7,53	0,03
Parejas sexuales > 2	3,76	1,62-8,71	0,002
Educación universitaria	0,06	0,005-0,85	0,04

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

ausencia de pruebas de tamizaje maternas. En la cohorte de neonatos con SC del HCGJIM, 32% presentaron síntomas al nacer y el más frecuente fue la descamación palmo-plantar, lo cual contrasta con lo descrito por Oloya et al.⁸, quienes observaron manifestaciones clínicas en más de 50% de los neonatos infectados y en los que el signo prevalente fue la esplenomegalia.

En estudios anteriores se han descrito diversos factores asociados a la SC; entre estos, la menor edad de las madres, ser solteras, un bajo grado de escolaridad, el diagnóstico de la infección después de la semana 36 de gestación, los títulos maternos elevados en las pruebas no treponémicas y un tratamiento inadecuado de la infección materna^{5,8}.

Son pocos los estudios que han descrito la asociación de SC y el consumo de drogas por las madres. Reno et al.⁹ documentaron que 56,7% de los adultos con sífilis fueron consumidores de drogas; en estos individuos, las drogas inyectables incrementaron al triple el riesgo de sífilis. En un estudio comparativo entre los años 2013 y 2018, se observó que en mujeres embarazadas con sífilis hubo un incremento significativo ($p = 0,02$) en el consumo de drogas ilícitas⁷. También Arellano-Estrada et al.¹ describieron un mayor riesgo de SC si la madre fue usuaria de drogas o tuvo más de una pareja sexual.

Dado el incremento en el consumo de drogas ilícitas en mujeres en edad reproductiva, consideramos pertinente una educación efectiva de la población y del personal de

salud con respecto a la infección por *T. pallidum*, además de identificar a los grupos más vulnerables y mantener la vigilancia mediante sistemas de detección temprana, con pruebas de tamizaje.

En este estudio se demostró que un control prenatal adecuado es importante para la detección y el tratamiento de las infecciones perinatales. En México, Reyna-Figueroa et al.¹⁰ observaron que solo 53% de las embarazadas contaban con prueba de tamizaje en el primer trimestre del embarazo.

En un estudio en el que se analizaron las implicaciones de las condiciones socioeconómicas en la epidemiología de SC, se detectó un incremento proporcional de la incidencia de SC con el menor nivel socioeconómico⁶.

Las limitaciones de este estudio son el haberse realizado en un solo centro hospitalario y los sesgos de memoria propios de las entrevistas en los estudios de casos y controles. Dada la incidencia de SC y los factores de riesgo identificados en este trabajo, consideramos conveniente el desarrollo de protocolos multicéntricos que permitan estimar la magnitud del problema para gestionar intervenciones adecuadas. También se sugiere que en los RN y sus madres con infección por *T. pallidum* se realice la búsqueda de otras enfermedades de transmisión sexual, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del herpes simple e infecciones bacterianas, como aquellas causadas por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*.

Financiación

El trabajo no fue financiado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Arellano-Estrada JL, López-Lara CS, Barreras-Valenzuela E. Prevalencia de sífilis congénita en tres hospitales públicos de Baja California, México, 2012-2015. *Salud Publ Mex.* 2017;59:503–4.
2. Comisión Nacional contra las Adicciones (CONADIC). Observatorio Mexicano de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas. Informe sobre la situación de la salud mental y el consumo de sustancia psicoactivas en México, 2021; [consultado 1 Dic 2022]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/648021/INFORME_PAIS_2021.pdf.
3. De Souza CDF, Machado MF, Correia DS, do Carmo RF, Cuevas LE, Santos VS. Spatiotemporal clustering, social vulnerability and risk of congenital syphilis in northeast Brazil: an ecological study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020;114:657–65.
4. Herrera-Ortiz A, López-Gatell H, García-Cisneros S, Cortés-Ortiz MA, Olamendi-Portugal M, Hegewisch-Taylor J, Sánchez-Alemán MA. Sífilis congénita en México Análisis de las normas nacionales e internacionales desde la perspectiva del diagnóstico de laboratorio. *Gac Med Mex.* 2019;155:464–72.
5. Hu F, Guo SJ, Lu JJ, Zhu S, Hua NX, Song YY, Liang JJ, Yu J, Lin SF. The effect of different treatment regimens and multiple risk factors on adverse pregnancy outcomes among syphilis-seropositive women in Guangzhou: a retrospective cohort study. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7626274.
6. Johnson KA, Snyder RE, Tang EC, de Guzman NS, Plotzker RE, Murphy R, Jacobson K. Geospatial social determinants of health correlate with disparities in syphilis and congenital syphilis cases in California. *Pathogens.* 2022;11:547.
7. Matthias J, Spencer EC, Bowen VB, Peterman TA. Exploring changes in maternal and congenital syphilis epidemiology to identify factors contributing to increases in congenital syphilis in Florida: a two time-period observational study (2013-2014 vs 2018-2019). *BMJ Open.* 2022;12:e065348.
8. Oloya S, Lyczkowski D, Orikiriza P, Irama M, Boum Y, Migisha R, Kiwanuka JP, Mwanga-Amumpaire J. Prevalence, associated factors and clinical features of congenital syphilis among newborns in Mbarara hospital, Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:385.
9. Reno H, Fox B, Highfill C, McKee A, Trolard A, Liang SY, Stoner BP, Meyerson BE. The emerging intersection between injection drug use and early syphilis in nonurban areas of Missouri, 2012-2018. *J Infect Dis.* 2020;222:S465–70.
10. Reyna-Figueroa J, Esparza-Aguilar M, Hernández-Hernández LC, Fernández-Canton S, Richardson-Lopez Collada VL. Congenital syphilis, a reemergent disease in Mexico: its epidemiology during the last 2 decades. *Sex Transm Dis.* 2011;38:798–801.
11. Rowe CR, Newberry DM, Jnah AJ. Congenital Syphilis: A discussion of epidemiology, diagnosis, management, and nurses' role in early identification and treatment. *Adv Neonatal Care.* 2018;18:438–45.
12. Schmidt R, Carson PJ, Jansen RJ. Resurgence of syphilis in the United States: an assessment of contributing factors. *Infect Dis (Auckl).* 2019;12, 1178633719883282.
13. Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Semana 52, 2021, [consultado 1 Dic 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>.
14. Swayze EJ, Cambou MC, Melo M, Segura ER, Raney J, Santos BR, Lira R, Pinto RB, Dos Santos Varella IR, Nielsen-Saines K. Ineffective penicillin treatment and absence of partner treatment may drive the congenital syphilis epidemic in Brazil. *AJOG Glob Rep.* 2022;2:100050.
15. Vázquez-Campuzano R, Galnares-Olalde JA, Blachman-Braun R, Berebichez-Fridman R. Doce años de experiencia en el diagnóstico de sífilis en México (periodo 2001-2012). *Gac Med Mex.* 2014;150:5–10.