



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludDirección de Redes
Integradas de Salud
Lima Centro

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Unidad, la Paz y el Desarrollo"

MODELO DE SOLICITUD PARA APROBACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

SOLICITO: Constancia de Aprobación de
Proyecto de Investigación

M.C. PEDRO ALEJANDRO CRUZADO PUENTE

Director General de la Dirección de Redes Integradas de Salud Lima Centro

Atención: Unidad Funcional de Docencia e Investigación

Yo, **MONICA JEHNNY PAJUELO TRAVEZAÑO** identificado con DNI N° 10518111, domiciliado en la calle Manuela Tovar N°. 181 Int. 403 Miraflores, investigadora de la Universidad Peruana Cayetano Heredia ante usted, con el debido respeto y digo:

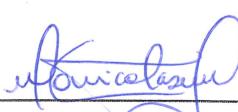
Que deseando ejecutar el Proyecto de Investigación, titulado: **Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos bajos y medianos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis** en los 20 establecimientos de Salud de la jurisdicción de la institución que usted dirige, recurro a su despacho, a fin de que derive la presente a la Unidad Funcional de Docencia e Investigación y al Comité de Investigación, para que procedan a evaluar de acuerdo al Reglamento Interno, y se me expida la **Constancia de Aprobación de Proyecto de Investigación**, para lo cual adjunto los requisitos solicitados por la Unidad Funcional de Docencia e Investigación:
Adjunto:

1. Carta de presentación en original de la Universidad o Institución de Salud de donde procede el Investigador
2. Constancia de Aprobación del Comité de Ética de la UPCH en original, aprobando el Proyecto de Investigación
3. Ejemplar del Proyecto de Investigación en Físico, incluido instrumento y validación.
4. Ejemplar del Proyecto de Investigación en medio digital (USB)
5. Copia de DNI del investigador
6. Hoja con los datos del investigador (Nombres apellidos, DNI, N° de celular y correo electrónico,)
7. Modelo del Consentimiento Informado

POR TANTO:

Suplico a usted Señor Director, acceda a mi solicitud por de justicia.

Atentamente,


Mónica Jehnny Pajuelo Travezaño
DNI 10518111

Lima, 22 de Abril del 2025



CAR.VRINVE.ABRIL.071.2025

Lima, 28 de abril del 2025

M.C. Pedro Alejandro Cruzado Puente
Director General
Dirección de Redes Integradas de Salud
Lima Centro
Presente:

Estimado Dr. Cruzado,

Le extiendo un cordial saludo y me dirijo a usted para presentar el proyecto de investigación titulado: Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos bajos y medios para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669) - IGHID 12431 -:

Investigadora principal del estudio: Mónica Pajuelo, PhD

Objetivos principales:

- Evaluar la diversidad genómica de las cepas de *Treponema pallidum* subsp.*pallidum* (TPA) de individuos con sífilis primaria/secundaria de los países de ingresos bajos y medianos para informar el diseño de vacunas.
- Determinar la epidemiología de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) entre los participantes con enfermedad de úlcera genital (UG), con o sin sífilis concomitante, en países de ingresos bajos y medianos utilizando métodos de detección molecular.

Este es un proyecto observacional que consistirá en tomar muestras clínicas de sangre, úlceras genitales y hisopado oral de personas que presenten UG, o sospecha de sífilis primaria o secundaria. No realizaremos ninguna intervención. Por tal motivo, solicito su gentil gestión para revisar, aprobar y colaborar con la ejecución del proyecto mencionado permitiendo el acceso a los hospitales y Centros de Referencias de infecciones de transmisión sexual – CERITS, para la facilitar el enrolamiento de los pacientes diagnosticados por los establecimientos de salud de la ciudad de Lima y Callao.

El proyecto cuenta con la aprobación del comité de ética de la UPCH; asimismo contamos con personal entrenado y requerimos su autorización para realizar la captación de pacientes en las instalaciones de los hospitales o centros de referencias.

Para su conocimiento adjunto:

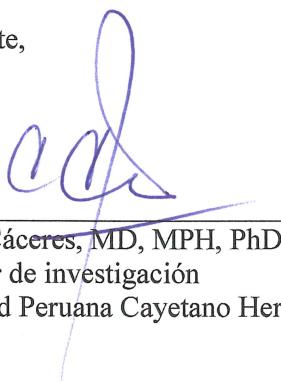
1. Proyecto:217310 ver_mar2025
2. ANEXO: Reclutamiento
3. ANEXO: POE colección de muestras clínicas
4. Consentimiento: Proyecto 217310 IGHID 12431 Peru Stored Specimen ICF - 2024-11-20
5. Aprobación Ética: UPCH Abr2025-CIEI-174-13-25
6. Lista de establecimientos de Salud Lima Centro.

Si tuviera alguna consulta sobre el estudio, no dude en comunicarse al correo de la Dra. Pajuelo: monica.pajuelo.t@upch.pe, o al número 994670488 o con la Lic. Lilia Cabrera al correo: lilia_deviaje@yahoo.com o al número 997521765.

La colaboradora asignada al proyecto para enrolar y tomar muestras biológicas para el proyecto es: Lic. Obstetricia – Gisella Cynthia Pariona Gutierrez - DNI:41646623

Agradecemos la atención a la presente y le hago llegar mis más sinceros saludos.

Atentamente,



Carlos F. Cáceres, MD, MPH, PhD
Vicerrector de investigación
Universidad Peruana Cayetano Heredia



CONSTANCIA-CIEI-174-13-25

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** de manera unánime por el Comité de Ética.

Título del Proyecto : “Treponema pallidum genomic epidemiology in low-middle income countries to inform syphilis vaccine development”

Código SIDISI : 217310

Investigador(a) principal(es) : Pajuelo Travezaño Monica Jehnny

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Proyecto 217310 ver_mar2025 limpio.
2. Consentimiento Proyecto 217310 IGHID 12431 Peru Stored Specimen ICF 2024-11-20 Spanish v2mar2025 limpio.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **Viernes 10 de abril del 2026**.

El presente proyecto de investigación sólo podrá iniciarse después de haber obtenido la(s) autorización(es) de la(s) institución(es) donde se ejecutará.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 01 de abril del 2025



Manuel Raul Perez Martinot
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Av. Honorio Delgado 430
San Martín de Porres
Apartado postal 4314
319 0000 Anexo 201355
orvei.ciei@oficinas-upch.pe
www.cayetano.edu.pe

Comité Institucional de
Ética en Investigación

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos bajos y medianos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis

Estudio Multicéntrico

Investigadora, sede Perú
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Monica Pajuelo, PhD
Facultad de Ciencias e Ingeniería

Investigador Principal:

Arlene Seña, MD, MPH
Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill

Co-investigadores:

Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill

Jonathan Parr, MD, MPH
Dra. Peyton Thompson
Dra. Natalie Bowman
Dr. David Wohl
Dr. William Fischer
Jane Chen, PhD^{a,b}
Farhang Akhakhanian, PhD^b

Centro Médico Infantil de Connecticut

Dra. Kelly Hawley

Universidad Protestante en el Congo

Samuel Mampunza, MD, PhD
Dr. Ernest Sumaili

Proyecto UNC Liberia

Dr. Keith Gray

AIDS HealthCare Foundation - Brasil

Dra. Adele Benzaken
Fernanda Fernandes Fonseca, MD, MSc

YRGCare - India

Dra. Amrose Pradeep
Aylur K Srikrishnan MD

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos bajos y medianos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis

(INV-039669)

Patrocinado por:

Fundación Bill y Melinda Gates

Investigador Principal:

Arlene C. Seña, MD, MPH
Profesor de Medicina
Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill
Instituto de Salud Global y Enfermedades Infecciosas

VERSIÓN 2.0

Marzo 2025

Tabla de contenidos

ENCABEZADO	NÚMERO DE PÁGINA
Lista de abreviaturas	5
Resumen del protocolo	6
Esquema del diseño del estudio	7
1. ROLES CLAVE	8
2. ANTECEDENTES	10
2.1 Antecedentes	10
2.2 Justificación	12
2.3 Riesgos y beneficios potenciales	12
3. OBJETIVOS	13
4. DISEÑO DEL ESTUDIO	13
5. POBLACIÓN DE ESTUDIO	14
5.1 Centros clínicos y población de estudio	14
5.2 Criterios de inclusión/exclusión	15
6. PROCEDIMIENTOS/EVALUACIONES DEL ESTUDIO	16
6.1 Procedimientos de estudio	16
6.2 Lista de verificación para la visita de enrolamiento	17
6.3 Evaluaciones de laboratorio	18
6.4 Etiquetado, almacenamiento y envío de muestras	19
6.5 Ensayos o procedimientos de investigación	19
7. RESULTADOS DEL ESTUDIO	21
8. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD E INFORMES	22
9. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	22
10. PLAN DE ANÁLISIS	23
11. FUENTE: DATOS/DOCUMENTOS	24
12. CONTROL DE CALIDAD Y ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	24
13. ÉTICA/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS HUMANOS	24
13.1 Comité Institucional de Ética	24
13.2 Proceso de consentimiento informado	25
13.3 Confidencialidad del asunto	25
13.4 Uso futuro de los especímenes almacenados	25
14. TRATAMIENTO DE DATOS Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS	26
14.1 Responsabilidades de la gestión de datos	26
14.2 Métodos de captura de datos	26
14.3 Plazos/Informes	26
14.4 Retención de registros de estudio	26
15. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	26
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
Anexo 1- Formularios de Reporte de Caso	29

Lista de abreviaturas

AHF (en inglés)	Fundación para el Cuidado de la Salud del SIDA
FRC	Formato de reporte de caso
CIC	Centro de investigación clínica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
RDC	República Democrática del Congo
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
BEC	Bucle extracelular
SLP	Sífilis latente precoz
UG	Úlcera genital
HIPAA (en inglés)	Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HSV (en inglés)	Virus del herpes simple
IATA	Asociación Internacional de Transporte Aéreo
FCI	Formulario de consentimiento informado
CIE	Comité Institucional de Ética
LGV	Linfogranuloma venéreo
LMIC (en inglés)	Países de ingresos bajos y medianos
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
NCBI (en inglés)	Institutos Nacionales de Salud Centro Nacional de Información Biotecnológica
NIAID (en inglés)	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas
PME	Proteínas de la membrana externa
PCR (en inglés)	Reacción en cadena de la polimerasa
NIP	Número de identificación del participante
SP	Sífilis primaria
AC	Aseguramiento de la calidad
CC	Control de calidad
qPCR (en inglés)	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
ARN	Ácido ribonucleico
ARNr	Ácido ribonucleico ribosómico
RPR	Reagina plasmática rápida
SNPs	Polimorfismos de un solo nucleótido
POE	Procedimiento operativo estándar
SS	Sífilis secundaria
TSS	Tubo separador de suero
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
ITS	Infección de transmisión sexual
TPA	<i>Treponema pallidum</i> subs. <i>pallidum</i>
TPE	<i>Treponema pallidum</i> subs. <i>pertenue</i>
UNC-CH (en inglés)	Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill
VDRL	Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas
WGS (en inglés)	Secuenciación del genoma completo

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

RESUMEN DEL PROTOCOLO

Título: Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos bajos y medianos para informar el desarrollo de vacunas contra la sífilis

Cohorte de estudio: Aproximadamente 500 personas enroladas con sífilis primaria o secundaria, o enfermedad de úlcera genital no tratada.

Número de sedes: Cinco

Duración del estudio: 18 meses

Duración con el sujeto: Visita de enrolamiento

Objetivos:

Objetivos principales:

- Evaluar la diversidad genómica de las cepas de *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (TPA) de individuos con sífilis primaria/secundaria de los países de ingresos bajos y medianos para informar el diseño de vacunas.
- Determinar la epidemiología de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) entre los participantes con enfermedad de úlcera genital (UG), con o sin sífilis concomitante, en países de ingresos bajos y medianos utilizando métodos de detección molecular.

Objetivos secundarios:

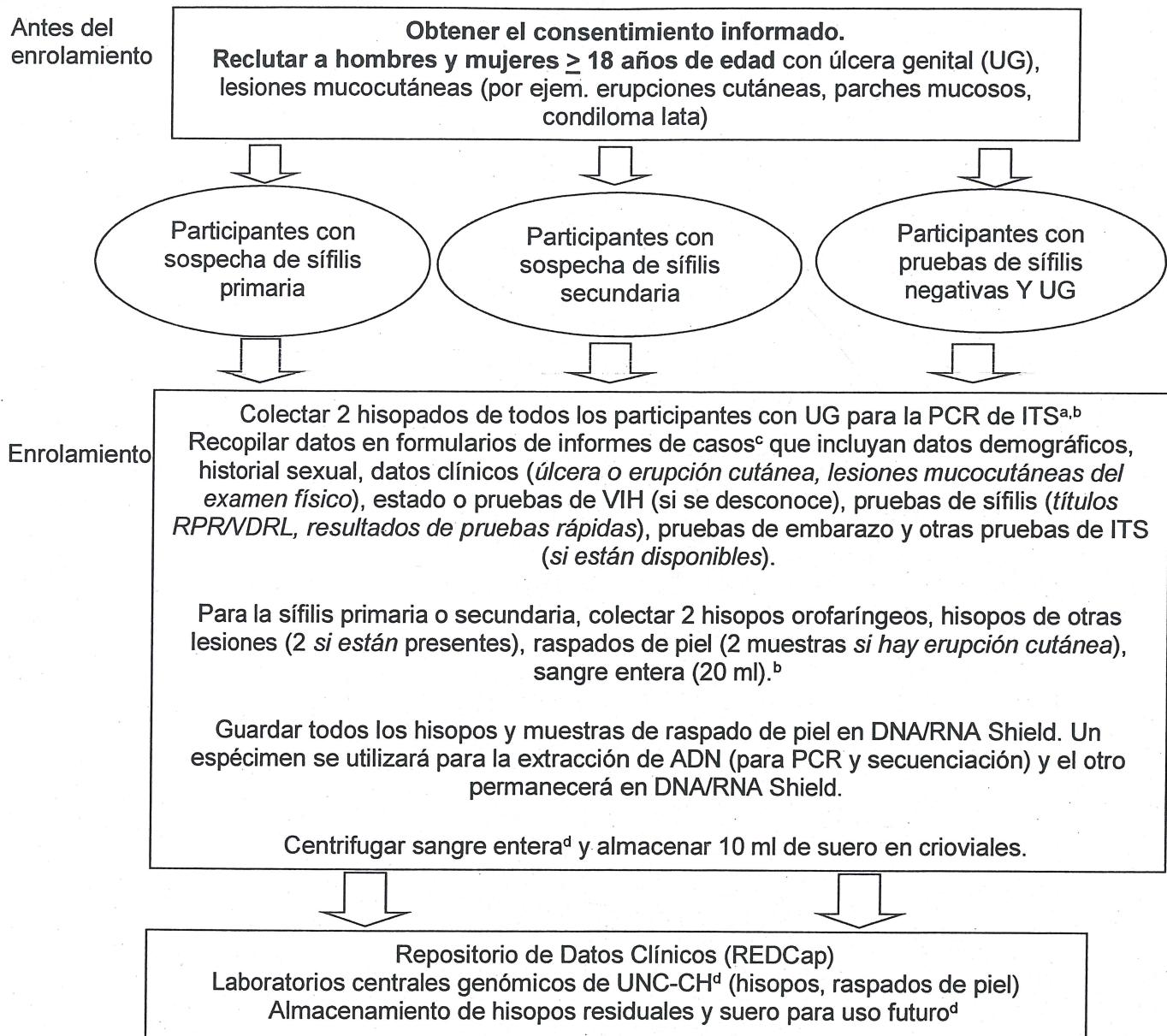
- Investigar los datos de secuenciación genómica recopilados en la República Democrática del Congo y Liberia para identificar *Treponema pallidum* subsp. (TPE) o instancias de recombinación TPA-TPE.

Descripción de

Diseño del estudio: Estudio observacional multicéntrico

**Tiempo estimado para
Enrolamiento completo :** 18 meses

Figura 1: Esquema del diseño del estudio para la colección prospectiva de especímenes en Perú:



^a Se colectarán dos hisopos de todos los participantes enrolados con úlceras anogenitales, que incluyen pacientes con o sin sífilis, para las pruebas de PCR de ITS.

^b Ver el Anexo 2 - Procedimientos para la recolección de muestras de investigación clínica.

^c Todos los participantes con sífilis primaria o secundaria, o UG sin sífilis, tendrán la recopilación de datos en los formularios de informe de casos.

^d La sangre debe centrifugarse a 1.000-2.000 x g durante 10 minutos.

* Todas las muestras se enviarán a la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill (UNC-CH) en los Estados Unidos (EE. UU.). Cualquier muestra de hisopo residual después de los análisis se almacenará en UNC-CH, y las muestras de suero se almacenarán en el Centro Médico Infantil de Connecticut, EE. UU., para uso futuro.

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

1. KEY ROLES

Investigador Principal:

Hill

Arlene Seña, MD, MPH
Universidad de Carolina del Norte en Chapel

Co-investigadores:

Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill

Jonathan Parr, MD, MPH
Dra. Peyton Thompson
Dra. Natalie Bowman
Dr. David Wohl
Dr. William Fischer
Jane Chen, PhD^{a,b}
Farhang Akhakhanian, PhD^b

Centro Médico Infantil de Connecticut

Dra. Kelly Hawley

Universidad Protestante en el Congo

Samuel Mampunza, MD, PhD
Dr. Ernest Sumaili

Proyecto UNC Liberia

Dr. Keith Gray

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Monica Pajuelo, PhD

AIDS HealthCare Foundation - Brasil

Dra. Adele Benzaken
Fernanda Fernandes Fonseca, MD, MSc

YRGCare - India

Dra. Amrose Pradeep
Aylur K Srikrishnan MD

Instituciones:

Centro de Coordinación, ^aGestión de Datos y ^bAnálisis de Datos:

Instituto de Salud Global y Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Carolina del Norte
en Chapel Hill (UNC-CH) - Chapel Hill, Carolina del Norte

Núcleo de genómica:

Laboratorio de Epidemiología y Ecología de Enfermedades Infecciosas (IDEEL) de UNC-CH,
Instituto de Salud Global y Enfermedades Infecciosas - Chapel Hill, Carolina del Norte

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Centros Internacionales de Investigación Clínica:

Université Protestante au Congo – Kinshasa, República Democrática del Congo (RDC)

Proyecto UNC Liberia – Monrovia y Bong, Liberia

Universidad Peruana Cayetano Heredia – Lima, Santa Clara and Iquitos, Peru

AIDS HealthCare Foundation – Recife, Brasil

YRGCare – Chennai, India

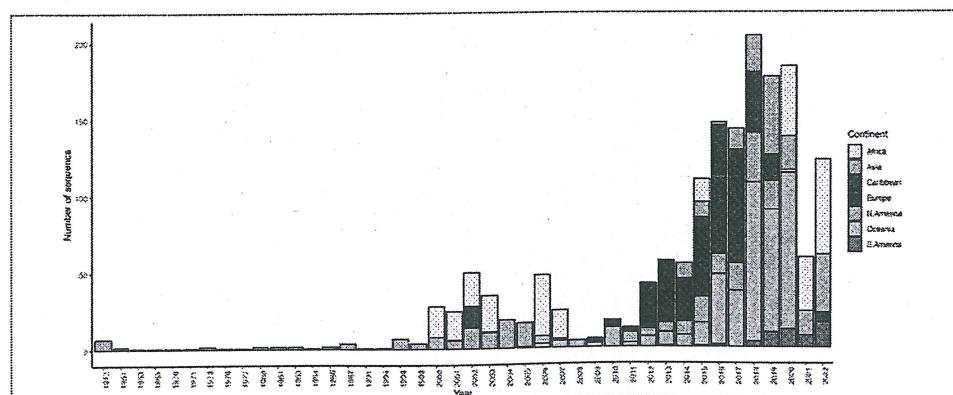
2. ANTECEDENTES

2.1 Antecedentes

El desarrollo de vacunas contra la sífilis sigue siendo una alta prioridad debido a la epidemia mundial y al creciente número de casos de sífilis congénita en todo el mundo. Desafortunadamente, el desarrollo de la vacuna aún se encuentra en una fase preclínica, y se necesita un trabajo traslacional continuo para identificar candidatos a vacunas dirigidas a antígenos expuestos a la superficie altamente conservados expresados por cepas geográficamente diversas de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* (TPA). La secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) realizada a partir de muestras biológicas y las pruebas de infectividad en conejos han aumentado el número de genomas disponibles públicamente y nuestra comprensión de la diversidad genética de TPA. Sin embargo, la mayoría de las secuencias genómicas de TPA en bases de datos disponibles públicamente se originaron a partir de cepas que circulan en países de ingresos altos. Solo un pequeño número de países de ingresos bajos y medianos están representados en los datos genómicos mundiales de la TPA, lo que da lugar a una brecha crítica de conocimientos que debe superarse para garantizar una vacuna contra la sífilis eficaz a nivel mundial.

Con el objetivo principal de obtener información para el desarrollo de vacunas, previamente enrolamos a pacientes con infecciones tempranas de sífilis en seis ubicaciones geográficamente distintas establecidas por nuestro consorcio global U19 respaldado por NIAID1 y un proyecto reciente respaldado por la Fundación Gates (INV-036560). Estos sitios incluyen Malawi, Colombia, China, Vietnam, Argentina y Sri Lanka; El análisis en curso de los 288 nuevos genomas generados como parte de este proyecto confirma distintas subpoblaciones de TPA en países previamente no muestreados o submuestreados, incluidas las mutaciones en los genes que codifican las dianas de las vacunas candidatas. Nuestro análisis filogenómico recientemente publicado de los datos de U19 de los sitios de Malawi, Colombia y China ha demostrado un predominio de cepas de TPA del linaje SS14 con agrupamiento geográfico y diferencias en las variantes de un solo nucleótido (SNV) por linaje y geografía de TPA.¹ Utilizando más de 1.400 genomas de TPA de estos sitios y en repositorios públicos, mapeamos SNV altamente diferenciados en modelos de proteínas tridimensionales. Nuestros hallazgos muestran sustituciones específicas de la población, algunas en las proteínas de membrana externa (PME) candidatas a vaccinógeno que se encontraron en los países de ingresos bajos y medianos (e.g., Malawi) pero no de otros sitios. Estos análisis subrayan la necesidad de tomar muestras adicionales del genoma de TPA de países africanos, asiáticos y sudamericanos, que no han estado bien representados a lo largo del tiempo (Figura 2), con el fin de evaluar las principales PME de interés.

Figura 2:

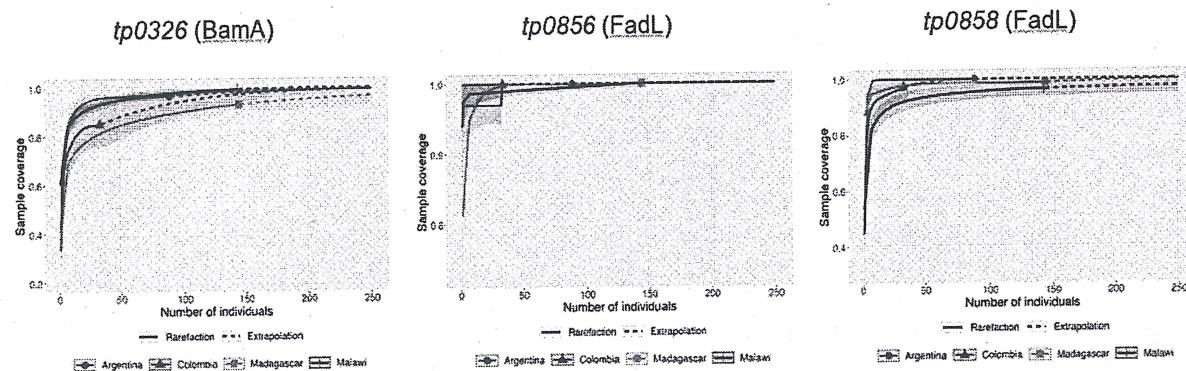


Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Por lo tanto, para este estudio, la recolección de muestras de sífilis se llevará a cabo en países de ingresos bajos y medianos que no han sido muestreados previamente o que han tenido datos limitados de WGS de TPA en bases de datos disponibles públicamente. El UNC-CH desarrollará y facilitará colaboraciones nuevas y en curso con sitios de países de ingresos bajos y medianos ubicados en Brasil, República Democrática del Congo (RDC), India, Liberia y Perú para definir mejor la diversidad genómica de TPA entre las personas con sífilis temprana.

Si bien el muestreo disperso en sitios globales limita nuestra capacidad para estimar los tamaños de muestra precisos necesarios para identificar SNP relevantes para la vacuna, las curvas de rarefacción (Figura 3) proporcionan información sobre la cantidad de genomas necesarios de diferentes ubicaciones geográficas para comprender la diversidad genética de PME clave de interés (por ejemplo, Bam A y FADL). Utilizando la rarefacción para aproximar los tamaños óptimos de las muestras en sitios de África y América del Sur, estimamos que necesitamos generar al menos 50 genomas por sitio para perfilar adecuadamente las PME clave de interés. Sin embargo, nuestros sitios de estudio variaron en tamaño y población. Por lo tanto, este número depende tanto del sitio como del gen y no debe considerarse como una estimación única para mundial.

Figura 3:



Un hallazgo interesante de nuestros esfuerzos apoyados por la Fundación Gates es la identificación de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) que contribuyen a la úlcera genital (UG) en Malawi, además de la TPA. Se realizaron análisis de PCR para *Haemophilus ducreyi*, virus del herpes simple (VHS) y *Chlamydia trachomatis* en hisopos de lesiones genitales a partir de muestras recogidas de participantes que se presentaron en la clínica de ITS de Lilongwe. Encontramos una prevalencia inesperadamente alta (23%) de los serovares de *H. ducreyi* y *C. trachomatis*, que se observa con poca frecuencia en el Norte Global.² Recientemente, la Organización Mundial de la Salud anunció una epidemia nacional de viruela símica en curso (clado IIb) en la RDC y otros países de África.³ La caracterización molecular de patógenos de la UG en otros países ayudaría a informar sobre el manejo clínico y los regímenes de tratamiento sindrómico, y contribuiría a los esfuerzos de control de la sífilis y otras ITS en diferentes regiones.

La RDC es también uno de los pocos países del mundo donde el pian, causado por *T. pallidum pertenue* (TPE), sigue siendo prevalente. A pesar de su gran carga de sífilis y de las oportunidades únicas para investigar la recombinación de TPA-TPE, la diversidad genética de TPA en la RDC no está clara, ya que hasta la fecha no se ha realizado ninguna secuenciación genómica. La

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

recolección de muestras de pacientes con sospecha de sífilis en la RDC y Liberia ofrece oportunidades únicas para investigar la recombinación de TPA-TPE. La mayoría de las diferencias genéticas identificadas entre las cepas de TPA y TPE se han localizado en seis regiones cromosómicas,⁴ principalmente alrededor de los genes *tpr*.

2.2 Justificación

En este estudio, la recolección de muestras, los procedimientos, los protocolos de secuenciación de próxima generación y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos implementadas en nuestros estudios anteriores mejorarán nuestra comprensión de la variabilidad genética de TPA y PME a escala global, así como de los patógenos de ITS que causan UG. La secuenciación del genoma completo para la TPA mediante el uso de diferentes tipos de muestras, incluidos hisopos de lesiones, hisopos orofaríngeos y raspados de piel, proporcionará la identificación de clados y subclados de TPA y la variabilidad asociados con las PME de interés. El suero se recogerá y almacenará para futuras investigaciones, incluido el desarrollo de análisis inmunológicos, como ensayos basados en perlas multiplexadas (por ejemplo, Luminex, no descrito en este estudio), para ayudar en la selección de los vaccinógenos clave y refinar los ensayos de diagnóstico. Además, utilizaremos métodos de PCR utilizando hisopos de lesiones de personas que presentan UG para ayudar a determinar la prevalencia de chancroide, viruela símica y otras ITS en sitios clínicos ubicados en países de ingresos bajos y medianos con pocos o ningún dato de prevalencia para guiar sus algoritmos de manejo clínico de ITS. Estos datos contribuirán a nuestro conocimiento de las etiologías de UG en cada país.

2.3 Riesgos y beneficios potenciales

Los riesgos de participar en el estudio son mínimos y están relacionados con los procedimientos para el estudio. Los exámenes físicos y las entrevistas se realizarán en centros de salud de manera privada y confidencial; Sin embargo, estos procedimientos y algunas de las preguntas formuladas pueden causar algunas molestias físicas y emocionales, respectivamente. Se aplicarán las mismas precauciones para la recolección de muestras al realizar los procedimientos en un lugar privado para proteger la confidencialidad del paciente. La extracción de sangre (hasta 20 ml para el suero) puede producir algo de dolor, sangrado o infección en el sitio de la flebotomía, así como mareos o desmayos. Para reducir el riesgo de infección, se utilizará una técnica aséptica en el sitio de la flebotomía. La recolección de hisopos de úlceras genitales u otras lesiones puede producir algo de dolor y sangrado, y los hisopos orofaríngeos pueden causar algunas molestias. Si hay lesiones secundarias de sífilis, los médicos del estudio realizarán un raspado de la piel con una depresor lingual. Este procedimiento puede causar molestias leves, pero no sangrado. Para reducir los riesgos, el raspado de la piel se realizará utilizando técnicas asépticas y siguiendo un POE (ver Anexo 2, Procedimientos para la Recolección de Muestras de Investigación Clínica).

Protecciones contra riesgos

Los identificadores directos de los pacientes, como los nombres y la fecha de nacimiento, se mantendrán confidenciales en la medida en que sea legalmente posible y se mantendrán en archivadores seguros y cerrados y en servidores cifrados seguros. Solo los equipos del estudio tendrán acceso a los formularios que contengan información única del paciente, como los registros de enrolamiento y los formularios de consentimiento informado (FCI). Los formularios de informe de casos y todos los demás documentos del estudio tendrán números de identificación de participante (NIP), y los datos se ingresarán en una base de datos electrónica en REDCap, que cumplirá con HIPAA y estará protegida por el firewall de tecnología de Internet UNC-CH. El acceso

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

estará restringido al personal del estudio que utilice computadoras seguras y protegidas con contraseña. Las fotografías de las lesiones o erupciones cutáneas de los participantes no incluirán ninguna característica identificativa.

La flebotomía para la recolección de suero y los raspados de la piel se realizarán utilizando técnicas asépticas. Los hisopos de exudado de las lesiones genitales/perianales se obtendrán utilizando hisopos estériles. Los riesgos potenciales de estos procedimientos menores se minimizarán si se realizan una anamnesis cuidadosa de las reacciones alérgicas y los trastornos hemorrágicos anteriores, y si los procedimientos son realizados por personal capacitado y experimentado del estudio en cada centro clínico.

Beneficios potenciales

No habrá beneficios directos para los participantes del estudio. Sin embargo, la relación riesgo-beneficio es favorable dado el riesgo mínimo de los procedimientos a realizar y la cantidad de información nueva que se puede obtener y que puede informar el desarrollo de vacunas contra la sífilis y el diagnóstico futuro de las ITS de UG.

3. OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Evaluar la diversidad genómica de las cepas de TPA de individuos con sífilis primaria/secundaria de los países de ingresos bajos y medianos para informar el diseño de vacunas.
-
- Determinar la epidemiología de otras ITS entre los participantes con UG, con o sin sífilis concomitante, en los países de ingresos bajos y medianos utilizando métodos de detección molecular.

Objetivo secundario:

- Investigar los datos de secuenciación genómica recopilados en la RDC y Liberia para identificar TPE o casos de recombinación TPA-TPE.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se tratará de un estudio observacional multicéntrico de pacientes con sífilis primaria (SP), sífilis secundaria (SS) y otros casos de UG (no sífilis) (Figura 1). Reclutaremos a los participantes del estudio entre los pacientes que acuden habitualmente a clínicas o programas de enfermedades de transmisión sexual (ETS), clínicas de dermatología, centros de salud y hospitales en diversas regiones del mundo (ver Sección 5: Población del estudio). Habrá diferencias en el reclutamiento y el enrolamiento de pacientes en los centros de investigación clínica (CIC) en función de su infraestructura y la incidencia de sífilis.

Para participar, los participantes deben estar dispuestos a proporcionar un consentimiento informado por escrito para la detección, que incluye pruebas tanto para muestras recolectadas de

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

rutina como para muestras de investigación; tener sospechas de SP o SS, u otro que cause UG; y sin tratamiento previo para los signos o síntomas actuales. Las personas con antecedentes de sífilis previa (tratada), infección por VIH o embarazo no serán excluidas del estudio.

En Perú, los pacientes que buscan atención médica se someten a una historia clínica y a un examen físico rutinarios (dados por el centro de salud) (Figura 1). Los pacientes que presenten UG se les realiza pruebas clínicas de rutina para VIH, sífilis, y/o pruebas rápidas de anticuerpo no treponémico/treponémico (para pacientes sin antecedentes de sífilis previa) y otras ITS. En el caso de que el centro de salud no cuente con las pruebas, el estudio podrá proporcionar Luego de identificar a un participante elegible, estos son derivados al personal de estudio. Después del consentimiento informado, los procedimientos adicionales del estudio incluirán la recopilación de información demográfica, médica y clínica en formatos de reporte de casos (FRCs) o directamente en una base de datos de REDCap. Se le recogerá una muestra de la úlcera a los participantes con UG, aquellos con resultados negativos en las pruebas de detección de sífilis no tendrán ninguna otra recolección de muestras de investigación adicional. En el caso de los participantes con sífilis confirmada por laboratorio, se recogerán muestras adicionales, incluyendo hisopos orofaríngeos, raspados de piel y suero con fines de investigación (Objetivo 1) antes de que hayan recibido tratamiento para la sífilis (ver Sección 6: Procedimientos del estudio).

Los participantes recibirán tratamiento para la sífilis u otras ITS y se someterán a una notificación a la pareja según los procedimientos estándar específicos de cada país, dados por el centro de salud. No habrá una visita de seguimiento para el estudio después de la visita de enrolamiento.

5. POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.1 Centros clínicos y población de estudio

Sitio 1: La Universidad Protestante del Congo reclutará y enrolará a pacientes ≥ 18 años de edad que se presenten en una red de clínicas que ofrecen pruebas de detección de ITS en Kinshasa, en la RDC. El sitio estima enrolar un promedio de al menos un caso de sífilis por semana que se identificará principalmente mediante pruebas rápidas (y potencialmente pruebas no treponémicas), y 30 casos adicionales de UG para pruebas de PCR de ITS durante un período de enrolamiento de 16 a 18 meses.

Sitio 2: El Proyecto UNC Liberia reclutará y enrolará pacientes ≥ 18 años de edad que se presenten en las clínicas de VIH/ITS en Monrovia y en el Hospital Phebe en Liberia. El sitio estima enrolar a aproximadamente 30 participantes con sífilis que serán identificados por pruebas rápidas, y casos adicionales de UG para pruebas de PCR de ITS durante un período de enrolamiento de 16 a 18 meses.

Sitio 3: La Universidad Peruana Cayetano Heredia reclutará y enrolará a pacientes ≥ 18 años de edad que se presenten a los servicios de Enfermedades Infecciosas y Clínicas de VIH en Lima, Santa Rosa e Iquitos en Perú. Estiman enrolar entre 50 y 70 participantes con sífilis identificada por pruebas rápidas y pruebas no treponémicas, y 30 casos adicionales de UG para pruebas de PCR de ITS durante un período de enrolamiento de 16 a 18 meses.

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Sitio 4: La AIDS HealthCare Foundation (AHF) en Brasil reclutará y enrolará a pacientes ≥ 18 años que se presenten en la clínica de ITS de Recife-AHF. El sitio estima el enrolamiento de 80 participantes con sífilis confirmada por microscopía de campo oscuro, pruebas rápidas y pruebas no treponémicas, así como 40-50 casos de UG para pruebas adicionales de ITS durante un período de 6 a 8 meses.

Sitio 5: YRGCare reclutará y enrolará a pacientes ≥ 18 años que se presenten en su clínica principal en Chennai, India. El sitio estima enrolar 80 participantes con sífilis identificada por pruebas de anticuerpos treponémicos y no treponémicos, y de 30 a 40 casos de UG para pruebas adicionales de ITS durante un período de 12 meses.

5.2 Criterios de inclusión/exclusión

1. Disposición de los participantes a dar su consentimiento informado para el enrolamiento;
2. Hombres y mujeres de 18 años o más (≥ 18);
3. Tener uno de los siguientes:
 - a. *La sospecha de sífilis primaria caracterizada por una o más lesiones ulcerosas (e.g., chancro húmedo); con una microscopía de campo oscuro positiva, una prueba no treponémica (p. ej., RPR) o una prueba rápida de anticuerpos no treponémicos/treponémicos.*
 - b. *La sospecha de sífilis secundaria caracterizada por lesiones mucocutáneas localizadas o difusas (e.g., erupción cutánea (como lesiones maculares, maculopapulares, papulares o pustulosas no pruriginosas) con linfadenopatía generalizada, parches mucosos y/o condiloma lata; con una prueba de anticuerpos no treponémicos o rápida no treponémico/treponémico.*
 - c. *Otra enfermedad ulcerosa genital, con o sin sífilis, caracterizada por la presencia de lesiones ulcerativas o erosivas únicas o múltiples en las áreas genital, anal o perianal.*

Criterios de exclusión:

1. El participante no quiere o no puede dar su consentimiento informado;
2. El participante no comprende el propósito del estudio o la naturaleza de su participación.
3. Antecedentes de tratamiento previo en los últimos 7 días con antibióticos activos contra la sífilis (es decir, penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, cefalosporinas, linezolid).*

*Las personas que hayan tomado profilaxis post-exposición con doxiciclina, o que tengan un diagnóstico concomitante de ITS presunto o confirmado además de sífilis en el momento del enrolamiento o después de ella (por ejemplo, uretritis, vaginitis, herpes genital, viruela símica, gonorrea, clamidia) no serán excluidas del estudio. La infección

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas por el VIH y el embarazo no son criterios de exclusión.

6. PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO

6.1 Procedimientos de estudio

Reclutamiento: Los pacientes con signos/síntomas de SP o SS, o UG serán reclutados cuando se presenten en las clínicas u hospitales para una evaluación de rutina. En Perú, se cuenta con los Centros de Referencias de Infecciones de Transmisión Sexual (CERITS)

Si se considera que un paciente es potencialmente elegible, el personal del centro de salud derivará al paciente a nuestro personal del estudio quien obtendrá el consentimiento informado por escrito antes de cualquier procedimiento del estudio. Al posible participante en el estudio se le proporcionará una descripción del estudio (propósito y procedimientos del estudio) y se le pedirá que lea el FCI o que se lo lean. El FCI debe firmarse antes de que se realice cualquier procedimiento de detección o estudio.

Enrolamiento: Los pacientes previamente, como parte de su atención regular en el centro de salud deben haber pasado por consulta donde se les realiza una historia clínica de rutina, un examen físico específico y una evaluación inicial para la sífilis según los procedimientos clínicos por el médico tratante (*i.e.*, título de anticuerpos no treponémicos o prueba rápida de anticuerpos no treponémicos/treponémicos). En el estudio, a los participantes que han dado su consentimiento informado, se colectará muestras biológicas, incluyendo dos hisopados de las lesiones ulcerosas, de todos los participantes con UG.

Todos los formularios relacionados con el estudio (excepto los FCI) y las muestras se etiquetarán con el NIP; No se recopilará información identificable en este estudio. Los datos se recopilarán en el FRC (véase el Anexo 1) o directamente en una base de datos de REDCap. Los datos recopilados en los FRCs en papel se ingresarán dentro de los 3 días hábiles posteriores al enrolamiento en la base de datos electrónica.

- 1) Los FRCs se utilizarán para recopilar características demográficas adicionales (*i.e.*, edad, sexo al nacer, sexo, país de residencia); número y sexo de parejas sexuales en los últimos 3 meses; antecedentes de sífilis y otras ITS; Historia clínica (*i.e.*, VIH, embarazo actual).
- 2) Los datos clínicos se recopilarán de las historias clínicas y se documentarán en FRCs, incluidos los síntomas (es decir, úlcera genital o perianal, erupción cutánea, lesiones orales) y los hallazgos del examen físico (*i.e.*, tamaño, número y localización de las lesiones de las úlceras genitales; tipo y distribución de la erupción, parches mucosos, condiloma latado), sífilis y otros diagnósticos y tratamientos. En el caso de que la información requerida no se encuentre en la historia clínica, se obtendrán del participante de manera verbal.
- 3) Los datos de las pruebas de laboratorio también se recopilarán de los registros médicos, incluidos los resultados de las pruebas de detección de sífilis, el título de anticuerpos no treponémicos y los resultados de las pruebas de anticuerpos treponémicos; embarazo (para las mujeres); otros resultados de pruebas de ITS y VIH.
- 4) La recolección de muestras de investigación para participantes con sífilis (ver Anexo 2 – *Procedimientos para la recolección de muestras de investigación clínica*) se realizará antes

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas del tratamiento de la sífilis.

- 5) El tratamiento para la sífilis y otras ITS, la derivación para la atención del VIH según sea necesario, el asesoramiento sobre la abstinencia y el uso del condón, y los servicios asociados se proporcionarán de acuerdo con los estándares de atención en cada centro clínico.

6.2 Lista de verificación para el enrolamiento

Procedimientos que aplican para todos los participantes:

- El participante del estudio firma el FCI por escrito para el enrolamiento
- Revisar los criterios de inclusión/exclusión y completar el Formulario de elegibilidad (*consulte el Anexo 1 para los CRF*).
 - Tomar fotografías de lesiones orales o anogenitales, y erupciones cutáneas para su documentación en REDCap.
 - Recoger dos muestras de cada lesión ulcerosa o erosiva en las áreas genital, anal o perianal utilizando hisopos. Colocar cada hisopo en el tubo contenido DNA/RNA Shield.
 - Recopilar los resultados con respecto a la prueba de sífilis (e.g., *títulos de anticuerpos no treponémicos, pruebas rápidas de anticuerpos no treponémicos/treponémicos*); pruebas de embarazo (*si son mujeres y están en edad fértil*); otras pruebas de ITS y VIH realizadas durante la visita al centro de salud. Documento en el formulario de diagnóstico y resultados de pruebas en el punto de atención (*Anexo 1*).
 - Recopilar información demográfica en el Formulario de Demografía y Salud General.
 - Recopilar el historial sexual en el Formulario de historial sexual (p. ej., *género/sexo de las parejas sexuales, número de parejas sexuales*).
 - Recopilar los antecedentes en el Formulario de antecedentes de ITS y VIH (p. ej., *estado de VIH, embarazo actual, antecedentes de sífilis u otras ITS*).
 - Recopilar los síntomas (p. ej., *úlcera anogenital, lesiones orales o rectales, erupción cutánea*) y los hallazgos del examen físico (p. ej., *número y ubicación de las lesiones genitales; tipo y distribución de la erupción, parches mucosos, linfadenopatía, condilomas latas*) de los participantes o sus registros médicos en el Formulario de síntomas y examen físico.
 - En el caso de las mujeres, recoger el Formulario de historial de embarazo y determinar el estado actual del embarazo.

Para los participantes identificados con sífilis primaria o secundaria confirmada por laboratorio según las pruebas de sífilis:

Estos procedimientos serán realizados por el personal de estudio;

- Recoger dos muestras orofaríngeas (de parches mucosos/úlceras si están presentes

- Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas o mediante muestreo sin lesión) con hisopos. Coloque cada hisopo en un tubo con DNA/RNA Shield (cada muestra debe almacenarse por separado).*
- Recoger dos muestras con hisopos de cualquier otra lesión (*si la hay*) sospechosa de sífilis, incluyendo parches mucosos, condiloma lata (*consulte el Anexo 2 - Procedimientos para la recolección de muestras de investigación clínica*). Coloque cada hisopo en un tubo conteniendo DNA/RNA Shield (*cada muestra debe etiquetarse y almacenarse por separado*).
 - Recoger dos muestras con hisopos después de raspar la piel de las erupciones cutáneas con una depresor lingual (*consulte el Anexo 2*). Coloque cada hisopo en un tubo conteniendo DNA/RNA Shield (*cada muestra debe etiquetarse y almacenarse por separado*).
 - Recolectar 20 ml de sangre entera y centrifugar para obtener aproximadamente 10 ml de suero para análisis inmunológicos (*ver Anexo 2*). Almacene el suero en crioviales etiquetados.

Para todos los participantes:

Estos procedimientos serán realizados por el personal de estudio:

- Documentar toda la colección de especímenes de investigación en el Formulario de Recolección de Especímenes de Investigación (*consulte el Anexo 1- CRF*).
- La clínica o centro de salud administra el tratamiento para la sífilis y otras ITS, la derivación para la atención del VIH según sea necesario y realiza la notificación a la pareja según el estándar de atención. Documentar en el formulario de diagnóstico y resultados de pruebas en el punto de atención.
- Recopilar información adicional sobre anticuerpos treponémicos confirmatorios, otras ITS y pruebas de VIH en el formulario de laboratorio clínico.

6.3 Evaluaciones de laboratorio

Excepto que el centro de salud no cuente con pruebas RPR, todas las pruebas diagnósticas para la sífilis y cualquier otra ITS (i.e., gonorrea, clamidia, VHS) se realizarán localmente de acuerdo con los protocolos de rutina por el centro de salud.

De no contar con el resultado RPR, se realizará una prueba RPR en el laboratorio de Microbiología Molecular de la UPCH.

Las muestras de investigación recolectadas de los participantes del estudio antes del tratamiento incluirán dos hisopados de úlceras genitales, dos hisopados orofaringeos, dos raspados de piel (*si hay erupción cutánea*), dos hisopados de otras lesiones (*si hay lesión mucocutánea*) y 20 ml de sangre completa (*10 ml de suero*) (*Anexo 2 – Procedimientos para la recolección de muestras de investigación clínica*).

El ADN se extraerá de las muestras en los Laboratorios Genomics Core de UNC-CH o en el país (Perú, India) siguiendo los SOP. Las PCR cuantitativas de TPA polA (qPCR) se llevarán a cabo principalmente en el Genomics Core de UNC-CH, con una posterior capacitación in situ del

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

sitio de la India en TPA qPCR utilizando un protocolo estandarizado para garantizar resultados comparables. Además, el suero se recolectará y almacenará en el Centro Médico Infantil de Connecticut para futuras investigaciones, incluido el desarrollo de análisis inmunológicos como ensayos basados en perlas multiplexadas (por ejemplo, Luminex, no descrito en este estudio), para ayudar en la selección de vaccinógenos clave y refinar los ensayos de diagnóstico.

6.4 Etiquetado, almacenamiento y envío de muestras

Las muestras del estudio se etiquetarán con un número de identificación de participante único (NIP). Para el seguimiento de las muestras, UNC-CH proporcionará etiquetas de identificación con códigos de barras preimpresas con un código único legible por humanos y NIP únicos designados para cada CIC. En el caso de los FRC impresos utilizados para recopilar datos de los participantes, se colocará una de estas etiquetas en el FRC para indicar la identidad del participante, y esto se puede utilizar para registrar información en la base de datos REDCap para el estudio. Se colocarán etiquetas adicionales en los tubos de muestra primarios y se vincularán al NIP a través del FRC.

Las muestras obtenidas en cada visita se conservarán en DNA/RNA Shield (Zymo Research) para posteriores ensayos de qPCR TaqMan para determinar */as cargas de TPA*. Todos los especímenes en el DNA/RNA Shield y los especímenes de suero se almacenarán a -80°C hasta su envío al núcleo genómico de la UNC. Se hará un seguimiento de las muestras utilizando registros de recolección y envío en los sitios de investigación clínica y posteriormente se hará un inventario en UNC-CH.

El envío de especímenes al Genomics Core de UNC-CH seguirá los requisitos para mantener la calidad e integridad de las muestras con monitoreo de temperatura según sea necesario. Todos los envíos internacionales de especímenes cumplirán con la IATA.

Después de los análisis de los especímenes en los Genomics Core para la secuenciación del genoma de TPA, todos los especímenes se mantendrán almacenados si lo permiten sus CIE en el país y los formularios de consentimiento individual. Para el almacenamiento de muestras a largo plazo en UNC-CH, todas las muestras se almacenarán en las condiciones adecuadas (-80 °C o LN2) en unidades monitoreadas continuamente. Las muestras de suero se enviarán desde UNC-CH a Connecticut Children's para futuros análisis inmunológicos.

6.5 Ensayos o procedimientos de investigación

Los siguientes ensayos no se realizarán en UPCH.

Cuantificación de ADN por PCR

Los centros de investigación clínica (CIC) enviarán las muestras a Genomics Core de UNC-CH para la extracción de ADN o realizarán las extracciones de ADN de los hisopos de úlceras genitales, hisopos orofaríngeos, hisopos de lesiones, raspados de piel recolectados de pacientes con lesiones sifilíticas utilizando un POE de laboratorio.

La cuantificación de */as cargas de T. pallidum* en las muestras se realizará mediante qPCR utilizando ensayos TaqMan para *polA* (*tp1021*) de acuerdo con los POE establecidos que se utilizan habitualmente en el núcleo genómico. Las muestras de ADN restantes se conservarán a -80°C en

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas
UNC-CH.

*Secuenciación del genoma de *T. pallidum**

La secuenciación del genoma completo se llevará a cabo después del enriquecimiento para TPA utilizando la captura híbrida de acuerdo con los protocolos establecidos que se utilizan habitualmente en la UNC-CH.¹ Se hará todo lo posible para generar genomas completos directamente a partir de muestras clínicas, aunque las muestras con baja concentración de ADN y/o alto ADN contaminante (huésped, bacterias comensales de la piel) pueden excluirse de los esfuerzos de secuenciación si no se prevé un resultado de alta calidad.

Además, el Genomics Core, para cerrar las brechas identificadas en los genes PME conocidos y putativos, utilizará una combinación de enfoques bioinformáticos (por ejemplo, revisión manual de lecturas no duplicadas de alta calidad, ensamblaje de novo de objetivos candidatos) y de laboratorio (por ejemplo, PCR y secuenciación basada en amplicones de loci específicos).

Tanto para los esfuerzos de secuenciación del genoma completo como para los esfuerzos de secuenciación dirigida, los datos de secuenciación en bruto se pondrán a disposición del público a través de las bases de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) de los NIH, como el Archivo de Lectura de Secuencias.

*Análisis de PME de *T. pallidum**

Se extraerán y traducirán secuencias de ADN y aminoácidos de genes conocidos de proteínas de membrana externa, respectivamente. La variabilidad de la secuencia se mapeará a las estructuras de proteínas predichas a través de Chimera principalmente para los candidatos a vaccinógenos (por ejemplo, Bam A, FadLs), utilizando modelos estructurales predichos publicados y AlphaFold3 para localizar variantes dentro de todas las PME conocidas y putativas y sus bucles extracelulares (BEC), con la excepción de los miembros de la familia Tpr para los que no existen estructuras predichas de alta confianza.

*Determinación de subespecies de *T. pallidum**

Los datos de secuenciación genómica de las muestras de la RDC y Liberia también se utilizarán para identificar TPE o casos de recombinación de TPA-TPE. Una evaluación de la posible recombinación y las proteínas divergentes entre TPA y TPE ayudará a identificar los vacunantes que pueden ser candidatos para ambas infecciones.

PCR para úlceras genitales

Se llevará a cabo una PCR para determinar la presencia de otras ITS asociadas con UG (p. ej., *T. pallidum*, HSV, chancroide, *C. trachomatis* y Mpox). En el caso de los especímenes identificados con *C. trachomatis*, se identificarán los serovares que se sabe que causan linfogranuloma venéreo (LGV). Se desarrollará un protocolo común de PCR a partir de los que ya están en uso en los laboratorios de investigación y de la literatura publicada, y se aplicará a las muestras de ADN recibidas por el Genomics Core de la UNC-CH. Para las muestras que sean negativas en todos los ensayos de PCR, se realizará una secuenciación dirigida del gen 16S rRNA bacteriano.

7. RESULTADOS DEL ESTUDIO

El resultado primario del Objetivo 1 es la generación de aproximadamente 30 a 50 nuevos genomas de TPA de cada sitio de ingresos bajos y medios que no han sido bien representados en la literatura, junto con los metadatos acompañantes de los participantes con sífilis primaria y secundaria enrolados en cada área (Tabla 1). Todos los genomas de las cepas de los linajes Nichols y SS14 se evaluarán para determinar su variabilidad genómica en cada área geográfica, mediante el análisis de variantes en PME (antígenos no Tpr) clave.

El resultado primario del Objetivo 2 es la prevalencia (número de participantes con cualquier muestra positiva/número de participantes únicos con muestras analizadas) de patógenos de ITS (TPA, *H. ducreyi*, HSV, *C. trachomatis* serovars y Mpox) entre las muestras de UG de los participantes enrolados en el Objetivo 1. Otros resultados del Objetivo 2 son cualquier otro patógeno identificado por análisis de secuenciación de ARNr 16s en muestras de UG con resultados negativos de PCR.

El resultado primario del Objetivo 3 es la identificación de TPE en la RDC y Liberia, y el número de eventos de recombinación de TPA/TPE entre los participantes identificados con coinfecciones.

Tabla 1:

Objetivo	Resultado primario	Análisis
Objetivo 1	Datos demográficos, clínicos y de laboratorio	<p>Estadística descriptiva:</p> <ul style="list-style-type: none">Frecuencias de variables (p. ej., edad [mediana], sexo [masculino o femenino], país [basado en CRS], estadio de sífilis [PS o SS], VIH [positivo o negativo], embarazo, títulos no treponémicos [mediana]) entre los participantes.
Objetivo 1	Genoma, clado y subclados de TPA	<p>Estadística descriptiva:</p> <ul style="list-style-type: none">Número de clados TPA Nichols- vs SS-14 identificados a partir de participantes únicos del estudioTipo y proporción de subclados de TPA identificados a partir de participantes únicosFrecuencia de clados o subclados basada en los datos demográficos, clínicos o de laboratorio de los participantes
Objetivo 1	Variantes de PME	<p>Estadística descriptiva:</p> <ul style="list-style-type: none">Número de variantes en las secuencias del genoma de TPA asociadas a PMEsTipo y proporción de variantes

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

		clave de PME
Objetivo 2	Prevalencia de patógenos de ITS entre los casos de UG	<p>Estadística descriptiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Número de muestras con serovares TPA, <i>H. ducreyi</i>, HSV, <i>C. trachomatis</i> y viruela símica ● Proporción de participantes con estas infecciones y coinfecciones ● Frecuencia de patógenos de ITS basada en datos demográficos, clínicos o de laboratorio de los participantes
Objetivo 2	Otros patógenos identificados a partir de patógenos UG mediante secuenciación de ARNr 16s	<p>Estadística descriptiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tipo y número de otros patógenos bacterianos
Objetivo 3	TPE en la RDC y Liberia	<p>Estadística descriptiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Número de participantes con TPE ● Proporción de participantes con TPE
Objetivo 3	Eventos de recombinación TPA-TPE	<p>Estadística descriptiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Número de eventos de recombinación ● Tipo y proporción de eventos de recombinación

8. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD E INFORMES

Este es un estudio observacional sin intervención, por lo que los eventos adversos y los eventos adversos graves no se recopilarán como parte de este estudio.

9. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

No hay consideraciones estadísticas para este estudio observacional, con el objetivo principal de obtener entre 30 y 50 nuevos genomas de TPA secuenciados por sitio a partir del estudio prospectivo, con la excepción de Liberia debido a la limitada infraestructura. Se espera que el número real de genomas generados por sitio varíe en función del enroamiento y la calidad de la muestra. Cada centro también planeará enrutar de 20 a 50 casos de UG (no identificado como sífilis) en función de su población de pacientes. En la Tabla 2 se muestra el tamaño de muestra objetivo para cada SRC:

Tabla 2:

CIC	SP/SS	UG
República Democrática del	70	30

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Congo		
Liberia	30	20
Perú	70	30
Brasil	80	50
India	80	40

10. PLAN DE ANÁLISIS

Análisis de las características de los participantes

Se utilizarán estadísticas descriptivas estándar para describir las características de los participantes en general y entre los sitios de enrolamiento. Se generarán estadísticas de resumen como medias, medianas, desviaciones estándar y rangos para variables continuas. Las frecuencias se tabularán para variables categóricas y ordinales.

El número de participantes que se enrolen se tabulará para cada CIC y por grupo (e.g., hombres/mujeres heterosexuales, HSH, infectados por el VIH, mujeres embarazadas). Crearemos tablas de las variables relevantes (sexo, edad, estadio de la sífilis, etc.) y utilizaremos estadística descriptiva para describir las características de los participantes que aportan muestras al biorepositorio de muestras de sífilis (Ver Tabla 1).

Análisis de los genomas de *T. pallidum*

Se generarán aproximadamente 150-250 nuevos genomas de países de ingresos bajos y medianos que no han estado bien representados en la literatura, y se analizarán utilizando una versión mejorada de nuestra línea de bioinformática establecida⁵ que incorpora identificadores moleculares únicos que se introducen durante la captura de cebos de ARN para la corrección de errores. Este enfoque permitirá la detección de variantes de alta calidad que no se habían incorporado previamente en los análisis genómicos de la sífilis.

Se realizarán análisis filogenómicos para determinar las asignaciones de clados y subclados e identificar variantes en los genes que codifican candidatos a vacunas.

Los datos brutos de secuenciación se depositarán en bases de datos disponibles públicamente, como el Archivo de Lectura de Secuencias del NCBI. La eliminación de los datos genéticos humanos se producirá mediante el *enriquecimiento del ADN TPA* mediante la captura híbrida antes de la secuenciación, y mediante la eliminación bioinformática de las lecturas de secuenciación humana antes de la deposición en bases de datos públicas.

Análisis de patógenos UG:

Otros patógenos causantes de UG se identificarán mediante PCR. Para las muestras negativas en todos los ensayos de PCR, se realizará la secuenciación del ARNr 16S y se analizarán los datos utilizando QIIME 2 para la identificación de especies bacterianas a nivel de género, así como para el cálculo de las métricas de diversidad bacteriana. Estas son pruebas solo de investigación y no se proporcionarán a los centros para ayudar con el manejo clínico debido a los desafíos de las pruebas y la validación "en tiempo real" para la toma de decisiones clínicas. Los resultados se

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

medirán por el número de muestras con datos de PCR de ITS y se lograrán mediante análisis de patógenos basados en las características de los participantes, con especial atención a la presencia o ausencia de *H. ducreyi* y viruela símica, entre otros casos de UG que ocurren en África (ver Tabla 1).

11. DOCUMENTOS FUENTE DE ORIGEN

Cada centro participante mantendrá registros médicos y de investigación apropiados para este estudio, y requisitos reglamentarios e institucionales para la protección de la confidencialidad de los sujetos. Los datos de origen son toda la información, los registros originales de los hallazgos clínicos, las observaciones u otras actividades necesarias para la reconstrucción y evaluación de este estudio.

12. CONTROL DE CALIDAD Y ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

UNC-CH implementará procedimientos de control de calidad (CC) comenzando con el sistema de entrada de datos en REDCap y generará verificaciones de control de calidad de datos que se ejecutarán en la base de datos. La construcción de la base de datos REDCap requiere la creación de un diccionario de datos, y los datos faltantes se marcan claramente mediante un panel destacado. Los datos que faltan o las anomalías en los datos se comunicarán a los sitios para su aclaración y resolución. Las razones de los valores de datos faltantes y los retiros de los participantes se documentarán en la base de datos.

Los datos de REDCap se descargarán semanalmente y se realizarán controles de aseguramiento de la calidad (AC). Se comprobará que los registros de los participantes estén completos y que los valores ilógicos estén completos. Se generarán informes de control de calidad específicos del sitio en función de las consultas realizadas y se proporcionarán a los administradores de datos en cada sitio. Todas las consultas se atenderán localmente y se corregirán los registros de REDCap cuando corresponda. Los informes resumidos de seguimiento del enrolamiento en el estudio se generarán mensualmente y se presentarán al equipo del estudio. Toda la agregación y el análisis de datos se realizarán utilizando R v.4.0 (Viena, Austria).

13. ÉTICA/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS HUMANOS

El investigador principal y los coinvestigadores se asegurarán de que este estudio se lleve a cabo en plena conformidad con los principios del Informe Belmont - Principios éticos y directrices para la protección de los sujetos humanos de investigación de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de la Investigación Biomédica y del Comportamiento (18 de abril de 1979) y codificados en 45 CFR 46, 21 CFR 50 y 56, e ICH E6; 62 Regulaciones Federales 25691 (1997), si corresponde como se describe en los siguientes puntos

13.1 Comité Institucional de Ética

Se solicitará la delegación y aprobación del CIE a través de UNC-CH y otras instituciones colaboradoras para el trabajo que se llevará a cabo en cada sitio. Los centros clínicos internacionales deben cumplir con las directrices específicas de cada país y solicitar la aprobación

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

de sus CIE locales.

13.2 Proceso de consentimiento informado

El consentimiento informado es un proceso que se inicia antes de que una persona acepte participar en un estudio y continúa durante toda la participación de la persona en el mismo. Los FCI describen en detalle los procedimientos del estudio, los riesgos y los posibles beneficios a los participantes del estudio. Después de revisar el documento, la persona designada, en este caso personal del estudio entrenado explicará el estudio de investigación a los participantes y responderán cualquier pregunta que pueda surgir. Si están de acuerdo, los participantes del estudio deben firmar el FCI, y se requiere documentación escrita del proceso de consentimiento informado antes de comenzar cualquier procedimiento/intervención del estudio que se realice específicamente para el estudio. Los participantes del estudio recibirán una copia de todos los FCI firmados. Este proceso asegurará la participación del participante de manera voluntaria.

13.3 Confidencialidad en el estudio

Los participantes del estudio tendrán un NIP y no serán identificados por su nombre. Esta confidencialidad se extiende a las pruebas de muestras biológicas, además de la información clínica relacionada con los participantes en el estudio. El protocolo del estudio, la documentación, los datos y toda la información generada se mantendrán en estricta confidencialidad. Ninguna información relativa al estudio o a los datos se divulgará a terceros no autorizados sin la aprobación previa por escrito del patrocinador.

13.4 Uso futuro de los especímenes almacenados

Como parte del protocolo de estudio, se solicitará su consentimiento a los participantes para que sus productos sanguíneos sobrantes y adicionales (i.e., muestras de hisopo, suero) queden almacenados para futuras pruebas relacionadas con los objetivos de este protocolo. Si el participante da su consentimiento para el almacenamiento y el uso futuro de las muestras, las muestras identificadas con su NIP se almacenarán en UNC-CH (muestras de hisopo) y Connecticut Children's (suero). Los participantes del estudio no serán contactados por los resultados de estos futuros estudios de investigación. Las pruebas futuras en especímenes solo se realizarán en la medida autorizada en el FCI de cada sitio de estudio o según lo autorizado por la ley aplicable, y después de la revisión y aprobación por parte del patrocinador y el CIE del investigador que solicita los especímenes.

Los especímenes archivados se identificarán solo por el NIP, lo que permitirá vincular los especímenes con los datos del estudio, pero no con ningún identificador personal.

Las muestras de los participantes del estudio se conservarán hasta que se agoten o se destruyan. Si durante el estudio, un participante del estudio decide que no desea que las muestras se almacenén para futuras investigaciones, debe ponerse en contacto con el personal del estudio, quien lo notificará al personal del laboratorio/archivo de muestras, que marcará las muestras añadiendo una etiqueta de "destruir". Los especímenes etiquetados se retirarán del almacenamiento y se destruirán lo antes posible. Al finalizar el estudio, las muestras serán anonimizadas por lo que no será posible identificar ni eliminar las muestras de un determinado participante.

14. TRATAMIENTO DE DATOS Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS

14.1 Responsabilidades de la gestión de datos

Los investigadores del sitio serán responsables de garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad de los datos informados. Los formularios de recopilación de datos relativos a los criterios de elegibilidad se utilizarán como documentos fuente de los FRC, y se registrarán y mantendrán para cada participante enrolado en el estudio. Todos los demás formularios de recopilación de datos deben completarse de manera ordenada y legible para garantizar una interpretación precisa de los datos. Se requiere tinta negra o azul para garantizar la claridad de las copias reproducidas. Al realizar un cambio o corrección, el personal del estudio tachará la entrada original con una sola línea y pondrá sus iniciales y la fecha del cambio, y no borrará, sobreescriturará ni usará líquido corrector o cinta adhesiva en el original. Los datos consignados en los FCI deben ser coherentes con los documentos fuente, o deben explicarse las discrepancias.

UNC-CH será responsable de la gestión de datos, la revisión de calidad, el análisis y la presentación de informes de los datos del estudio en REDCap. UNC-CH desarrollará una base de datos para el estudio que se ajustará a las pautas aplicables de GCP.

14.2 Métodos de captura de datos

Todos los FRC e informes de laboratorio deben ser revisados por el equipo clínico y el personal de entrada de datos, quienes se asegurarán de que sean precisos y completos antes de enviarlos al servidor REDCap. La recolección de datos es responsabilidad del personal del estudio en los sitios participantes bajo la supervisión del investigador del sitio respectivo. Durante el estudio, los investigadores del sitio deben mantener la documentación completa y precisa para el estudio.

14.3 Plazos/Informes

Se elaborará un informe final una vez que se disponga de todos los datos clínicos y de laboratorio. Se podrán generar informes estadísticos intermedios según se considere necesario. Cualquier sitio participante que solicite información para compartir con los participantes del estudio debe hacerlo de acuerdo con sus respectivas pautas del CIE

14.4 Retención de registros de estudio

Los registros y documentos relacionados con la realización de este estudio, incluidos los formularios de recopilación de datos, los documentos fuente, los FCI y los resultados de las pruebas de laboratorio, deben ser conservados por el investigador durante al menos 5 años después de la finalización de este estudio. Ningún registro puede ser destruido sin el permiso por escrito del patrocinador.

15. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Grupo de riesgo al que pertenecen el/los agente/s patógeno/s que podrían estar presente en las muestras clínicas recolectadas.

Las muestras clínicas que se recolectarán podrían contener los siguientes patógenos:

- *Treponema pallidum*, pertenece al grupo de riesgo 2

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

- *Haemophilus ducreyi*, pertenece al grupo de riesgo 2
- Virus del herpes simple (VHS) pertenece al grupo de riesgo 2
- *Chlamydia trachomatis* pertenece al grupo de riesgo 2

En el laboratorio de Microbiología Molecular (UPCH), sólo se manipularán muestras de sangre para alicuotarlas y este pertenece al nivel de bioseguridad 2.

Equipo de Protección Personal (EPP) que se utilizarán para los procedimientos descritos.
La toma de muestras se realizará por el personal de proyecto, para lo cual utilizará mandil descartable, gafas de protección, guantes descartables y mascarilla.
En el laboratorio para alicuotar las muestras, se utilizará mandil no descartable, gafas de protección, guantes descartables y cabina de bioseguridad BSL2. Esta cabina está certificada.

Procedimientos para descontaminar

Para descontaminar la mesa de trabajo luego de haber realizado la extracción del ADN se utilizará una solución de al 1%.

Los tubos conteniendo las muestras también serán limpiadas con alcohol al 70%

Acondicionamiento, segregación y eliminación de los residuos peligrosos generados (residuos biocontaminados, especiales o punzocortantes)

Los residuos sólidos biocontaminados se descartarán en tachos con tapa con acción a pedal en bolsa de revestimiento de color rojo. Por otro lado, los residuos punzocortantes se dispondrán en contenedores rígidos resistentes a perforaciones con su rótulo correspondiente (para biocontaminados).

Medidas de control de riesgo para el trabajo en el biobanco donde se almacenarán las muestras
El almacenamiento de las muestras para el biobanco se realizará por personal del estudio y con experiencia en el manejo de muestras, según la Directiva de Biobancos para Material Biológico con Fines de Investigación (UPCH). Se cuenta con guantes criogénicos, mandil no descartable.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seña AC, Matoga MM, Yang L, et al. Diversidad clínica y genómica de *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*: un estudio global y multicéntrico de la sífilis temprana para informar la investigación de vacunas. *Microbio Lanceta*. septiembre de 2024; 5(9):100871.
2. Matoga MM, Chen JS, Ndalambo B, et al. Etiologías de la enfermedad de úlcera genital entre pacientes de la clínica de infecciones de transmisión sexual en Lilongwe, Malawi. Presentado en el Congreso Mundial de ITS y VIH 2023, Chicago.
3. Organización Mundial de la Salud. Viruela símica – República Democrática del Congo. Junio 2024. Consultado en <https://www.who.int/emergencies/diseases-outbreak-news/item/2024-DON522>
4. Timothy JWS, Beale MA, Rogers E, Zaizay Z, Halliday KE, Mulbah T, Giddings RK, Walker SL, Thomson NR, Kollie KK, Pullan RL, Marks M. Reidentificación epidemiológica y genómica del pian, Liberia. *Emerg Infect Dis* 2021 Abr; 27(4):1123-1132.

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

5. Kumar S, Caimano MJ, Anand A, et al. La variación de la secuencia de dominios beta-barril raros de proteínas de membrana externa en cepas clínicas proporciona información sobre la evolución de *Treponema pallidum* subsp. *Pallidum*, la espiroqueta de la sífilis. *mBio* 2018; 9(3):E01006-18.

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Anexo 1 – Formularios de Reporte de Caso

Epidemiología genómica de TP en países de ingresos bajos y medianos para el desarrollo de vacunas

Anexo 2 - Procedimientos para la recolección de muestras de investigación clínica

Mónica J. Pajuelo, M.Sc., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-3662-2250>

Profesora Asociada e Investigadora
Facultad de Ciencias y Filosofía
Universidad Peruana Cayetano Heredia
monica.pajuelo.t@upch.pe

Investigadora Asociada
PRISMA

Investigadora calificada CONCYTEC – Nivel I
Código de registro: P0012655

Educación

2019 M.Sc. Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
2013 Ph.D. Global Disease Epidemiology and Control, Johns Hopkins School of Public Health, MD, USA
2004 Químico-Farmacéutica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
2001 Bach. Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Investigación

2015 – Presente Directora y supervisora de proyectos, Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

2022 – Presente Investigadora Asociada, Asociación Benéfica Prisma

2013 – 2015 Postdoctoral Fellow, Department of Global Community Health and Behavioral Sciences, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University.
Principal Investigator: Richard Oberhelman, MD

2008 – 2013 Asistente de Investigación, Laboratorio de Bioinformática y Biología Molecular Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Investigador Principal: Mirko Zimic, Ph.D

Experiencia Profesional

2018 – Presente Universidad Peruana Cayetano Heredia. Profesora Asociada. Facultad de Ciencias y Filosofía.
2019 – 2022 Universidad Peruana Cayetano Heredia. Jefa de la Carrera de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias y Filosofía.

2021	Universidad Peruana Cayetano Heredia. Coordinadora del Diplomado en epidemiología y desarrollo de estrategias contra infecciones virales respiratorias con enfoque en SARS-CoV-2. Ganador de financiamiento Fondecyt. Proyectos Especiales.
2019 – 2020	Universidad Peruana Cayetano Heredia. Directora (e) de la Carrera de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias y Filosofía.
2018	Tulane University, Department of Global Community Health and Behavioral Sciences, Adjunct Assistant Professor
2014 – 2015	Postdoctoral Fellowship, University of Tulane, Louisiana, USA
2008 – Presente	Universidad Peruana Cayetano Heredia. Investigadora asistente
2005 – 2006	Asociación Benéfica Prisma. Investigadora Asistente
2004 – 2006	Universidad Peruana Cayetano Heredia. Analista del Centro de Control de Calidad.
2002 – 2004	Laboratorios ACFarma S.A. Asistente en el Área de Aseguramiento de la Calidad

Publicaciones: Investigación científica original revisadas por pares (revistas indexadas)

I have been an author on several papers that show results on our efforts to improve detection-diagnosis of infectious diseases (cysticercosis and pneumonia).

1. Malaga JL, Pajuelo MJ, Okamoto M, Tsinda EK, Otani K, Tsukayama P, Mascaro L, Cuicapuza D, Katsumi M, Kawamura K, Nishimura H, Sakagami A, Ueki Y, Omiya S, Okamoto S, Nakayama A, Fujimaki SI, Yu C, Azam S, Kodama E, Dapat C, Oshitani H, Saito M. Rapid Detection of SARS-CoV-2 RNA Using Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification (RT-RPA) with Lateral Flow for N-Protein Gene and Variant-Specific Deletion-Insertion Mutation in S-Protein Gene. *Viruses*. 2023 May 26;15(6):1254. doi: 10.3390/v15061254. PMID: 37376555; PMCID: PMC10302577.
2. León-Janampa N, Liendo R, Gilman RH, Padilla C, García HH, Gonzales A, Sheen P, Pajuelo MJ, Zimic M; Cysticercosis Working Group in Perú. Characterization of a novel cathepsin L-like protease from *Taenia solium* metacestodes for the immunodiagnosis of porcine cysticercosis. *Vet Parasitol*. 2019 Mar;267:9-16. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.01.004. Epub 2019 Jan 29.
3. Vargas-Calla A, Gomez-Puerta LA, Pajuelo MJ, Garcia HH, Gonzalez AE, For The Cysticercosis Working Group In Peru. Molecular Detection of Taeniid Eggs in Beetles Collected in an Area Endemic for *Taenia solium*. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Sep 10. doi: 10.4269/ajtmh.18-0355. [Epub ahead of print]
4. Ponce R, León-Janampa N, Gilman RH, Liendo R, Roncal E, Luis S, Quiñones-Garcia S, Silverstein Z, García HH, Gonzales A, Sheen P, Zimic M, Pajuelo MJ; Cysticercosis Working Group in Peru. A novel enolase from *Taenia solium* metacestodes and its evaluation as an immunodiagnostic antigen for porcine cysticercosis. *Exp Parasitol*. 2018 Jun 7;191:44-54.
5. Correa M, Zimic M, Barrientos F, Barrientos R, Román-Gonzalez A, Pajuelo MJ, Anticona C, Mayta H, Alva A, Solis-Vasquez L, Figueroa DA, Chavez MA, Lavarello R, Castañeda B, Paz-Soldán VA, Checkley W, Gilman RH, Oberhelman R. Automatic classification of pediatric pneumonia based on lung ultrasound pattern recognition. *PLoS One*. 2018 Dec 5;13(12):e0206410.

I have been an author on several papers that studied the epidemiology of infectious diseases in the communities.

6. Pajuelo MJ, Noazin S, Cabrera L, Toledo A, Velagic M, Arias L, Ochoa M, Moulton LH, Saito M, Gilman RH, Chakraborty S. Epidemiology of enterotoxigenic *Escherichia coli* and impact on the growth of children in the first two years of life in Lima, Peru. *Front Public Health*. 2024 Mar 22;12:1332319. doi: 10.3389/fpubh.2024.1332319. PMID: 38584932; PMCID: PMC10995271.
7. Nadimpalli ML, Rojas Salvatierra L, Chakraborty S, Swarthout JM, Cabrera LZ, Pickering AJ, Calderon M, Saito M, Gilman RH, Pajuelo MJ. Effects of breastfeeding on children's gut colonization with multidrug-resistant Enterobacteriales in peri-urban Lima, Peru. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2309681. doi: 10.1080/19490976.2024.2309681. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38300753; PMCID: PMC10841006.
8. Tohma K, Saito M, Pajuelo MJ, Mayta H, Zimic M, Lepore CJ, Ford-Siltz LA, Gilman RH, Parra GI. Viral intra-host evolution in immunocompetent children contributes to human norovirus diversification at the global scale. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1717-1730. doi: 10.1080/22221751.2021.1967706. PMID: 34376124.
9. Murray M, Salvatierra G, Dávila-Barclay A, Ayzanoa B, Castillo-Vilcahuaman C, Huang M, Pajuelo MJ, Lescano AG, Cabrera L, Calderón M, Berg DE, Gilman RH, Tsukayama P. Market Chickens as a Source of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* in a Peri-Urban Community in Lima, Peru. *Front Microbiol*. 2021 Mar 2;12:635871. doi: 10.3389/fmicb.2021.635871. PMID: 33737922; PMCID: PMC7961087.
10. Schiaffino F, Ferradas C, Jara LM, Salvatierra G, Dávila-Barclay A, Sanchez-Carrion C, Ulloa A, Mascaro L, Pajuelo MJ, Guevara Sarmiento L, Fernandez M, Zimic M. First Detection and Genome Sequencing of SARS-CoV-2 Lambda (C.37) Variant in Symptomatic Domestic Cats in Lima, Peru. *Front Vet Sci*. 2021 Sep 17;8:737350. doi: 10.3389/fvets.2021.737350. eCollection 2021. PMID: 34604373.
11. Labayo HKM, Pajuelo MJ, Tohma K, Ford-Siltz LA, Gilman RH, Cabrera L, Mayta H, Sanchez GJ, Cornejo AT, Bern C, Dapat C, Nuchi T, Parra GI, Oshitani H, Saito M. Norovirus-specific immunoglobulin A in breast milk for protection against norovirus-associated diarrhea among infants. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct 5;27:100561. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100561. PMID: 33043286; PMCID: PMC7536734.
12. Nadimpalli ML, Marks SJ, Montealegre MC, Gilman RH, Pajuelo MJ, Saito M, Tsukayama P, Njenga SM, Kiuru J, Swarthout J, Islam MA, Julian TR, Pickering AJ. Urban informal settlements as hotspots of antimicrobial resistance and the need to curb environmental transmission. *Nat Microbiol*. 2020 Jun;5(6):787-795. doi: 10.1038/s41564-020-0722-0. Epub 2020 May 25. PMID: 32467623 Review
13. Rothstein JD, Mendoza AL, Cabrera LZ, Pachas J, Calderón M, Pajuelo MJ, Caulfield LE, Winch PJ, Gilman RH. Household Contamination of Baby Bottles and Opportunities to Improve Bottle Hygiene in Peri-Urban Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Apr;100(4):988-997. doi: 10.4269/ajtmh.18-0301

I have been an author on several papers whose focus is the study of diseases that mainly affect children. My role was design, data collection and analysis:

14. Juscamayta-López E, Valdivia F, Soto MP, Horna H, Pajuelo M. Case-Control Study to Estimate the Association Between Tdap Vaccination During Pregnancy and Reduced Risk of Pertussis in Newborn Infants in Peru, 2019-2021. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Jun 27;10(7):ofad325. doi: 10.1093/ofid/ofad325. PMID: 37469614; PMCID: PMC10352646.
15. Virú-Loza MA, Pajuelo MJ. Prediction of Significant Hyperbilirubinemia in Peruvian Term Newborns. *Glob Pediatr Health.* 2022 Mar 11;9:2333794X221086568. doi: 10.1177/2333794X221086568. PMID: 35299728; PMCID: PMC8922171
16. Reimer-McAtee MJ, Mejia C, Clark T, Terle J, Pajuelo MJ, Cabeza J, Lora MH, Valencia E, Castro R, Lozano D, Bern C, Torrico F, Gilman RH. Am J Trop Med Hyg. HIV and Chagas Disease: An Evaluation of the Use of Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction to Measure Levels of Trypanosoma cruzi Parasitemia in HIV Patients in Cochabamba, Bolivia. 2021 Aug 16;105(3):643-650. doi: 10.4269/ajtmh.20-1141. PMID: 34398818
17. Aguerre IM, Riley-Powell AR, Weldon CT, Pajuelo MJ, Celis Nacimiento RA, Puente-Arnao A, Cabrera L, Oberhelman RA, Paz-Soldan VA."Knocking on Doors that Don't Open": experiences of caregivers of children living with disabilities in Iquitos and Lima, Peru. *Disabil Rehabil.* 2019 Oct;41(21):2538-2547. doi: 10.1080/09638288.2018.1471741. Epub 2018 Jun 17. PMID: 29909702
18. López Ramos RP, Victorio DJB, Ramos GT, Pajuelo MJ, Abanto J. Changes in the Oral Health-Related Quality of Life in Infants With Cleft Lip and/or Palate Before and After Surgical Treatment. *Cleft Palate Craniofac J.* 2021 Feb 25:1055665621993282. doi: 10.1177/1055665621993282. Epub ahead of print. PMID: 33626895.

Proyectos de investigación

PROCIENCIA - PE501083188-2023 - **vigente** 01/07/2023-30/06/2025
Exploration of microRNAs expression profile in the Chagas congenital transmission.
Pajuelo, MJ (PI)

NIH R01 AI107028 - 07/01/19-6/30/24
Predictors of cardiomyopathy progression in a Chagas disease cohort in Bolivia
Gilman, RH (PI)
Pajuelo, MJ (Co-investigadora, Perú)

FONDECYT-170-2020 02/01/21-31/07/23
Desarrollo y producción local de kits moleculares de libre acceso y bajo costo para el diagnóstico *in situ* de SARS-CoV-2
Pajuelo, MJ (Investigadora principal)

NIH 5KL2TR002545-04 01/9/20-01/03/22
Colonización del intestino con patógenos con resistencia antimicrobiana en niños saludables en Perú
Nadimpalli, M (Investigadora principal, EEUU)
Pajuelo, MJ (Co-investigadora, Perú)

NIH 1R01AI108695-01A1 6/16/15-1/31/21
Gilman, RH (PI)
Natural infection of norovirus and sapovirus in a birth cohort in a Peruvian periurban community.
Pajuelo, MJ (Co-investigadora, Perú)

FONDECYT-045-2020 01/05/20-1/09/20
Desarrollo y validación de una prueba rápida molecular para la detección de SARS-CoV-2 empleado el
método isotérmico RPA-LF (Recombinase Polymerase Amplification)
Pajuelo, MJ (Investigadora principal)

FINCYT-181-2013 01/12/13-01/06/16
Desarrollo de una prueba de inmunodiagnóstico para cisticercosis asociado a un quiste único
Pajuelo, MJ (Investigadora principal)

Otras afiliaciones y distinciones

2021 – presente Académica de Número – Sociedad Peruana de Farmacia
2021 – presente Miembro Revisor – Consultor de la revista médica DIAGNÓSTICO de la FIHU
2019 – presente Miembro, Fundación Instituto Hipólito Unanue, Perú.
2019 – presente Investigadora calificada RENACYT – Carlos Monge Nivel II
2016 – presente Asociada al Departamento de Salud Internacional de la Escuela de Salud Pública de la
Universidad Johns Hopkins, EEUU
2019 Ganadora del Travel Award de Bill And Melinda Gates Foundation para asistir a la 7ma
Conferencia Internacional de Calicivirus
2000 2do Puesto en el Orden de Mérito De La Promoción. Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad Nacional Mayor De San Marcos.

Otros links adicionales con información adicional:

Ficha CTI VITAE: https://ctivitae.concytec.gob.pe/appDirectorioCTI/VerDatosInvestigador.do?id_investigador=12655
Scopus <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=35074799500>
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3662-2250>

Pajuelo, 2025


MONICA JEHNNY PAJUELO TRAVEZAÑO
DNI: 10518111
CELULAR: 994670488

Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill
Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Consentimiento para participar en un estudio de investigación
Consentimiento para almacenar muestras biológicas con información de identificación**

Fecha de la versión del formulario de consentimiento: Marzo del 2025

Nº estudio IRB: 24-2696

Título del estudio: IGHID 12431 - Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos bajos y medios para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Investigador principal del sitio de estudio (UPCH): Mónica Pajuelo, PhD

Investigador principal de Estados Unidos: Arlene Seña MD, MPH

Departamento del investigador principal de Estados Unidos: Medicina - Enfermedades infecciosas

Número de teléfono del Investigador principal de Estados Unidos: +1-(919) 966-2536

Correo del investigador principal de Estados Unidos: idrod@med.unc.edu

Fuente de financiamiento y/o Patrocinador: Fundación Gates

Número de teléfono de contacto del Investigador principal del sitio de estudio: +51 994670488

Correo electrónico de contacto del Investigador principal del sitio de estudio:

monica.pajuelo.t@upch.pe

Resumen:

El propósito de este estudio de investigación es comprender las diferencias entre las cepas de sífilis de distintas regiones del mundo, lo que será importante para el desarrollo de futuras vacunas. Vamos a recolectar diferentes muestras de pacientes con sífilis para poder identificar la bacteria que la causa (*Treponema pallidum*) en úlceras orales, genitales o anales, erupciones cutáneas u otros signos de infección antes del tratamiento en personas afectadas, y almacenar algunas de las muestras en un biobanco para uso futuro. También buscaremos identificar otras infecciones de transmisión sexual a partir de hisopados tomados de úlceras genitales o anales mediante pruebas de investigación. Su participación requiere sólo una visita al centro de salud. Los procedimientos del estudio incluirán una entrevista, hisopados de la boca, hisopados de cualquier llaga genital o anal, raspados de piel de cualquier erupción y toma de muestra de sangre. Existen algunos riesgos de molestias por la recolección de los hisopados, dolor leve por la recolección de la muestra de piel, y hematomas y sangrado por la toma de muestra de sangre. Su participación no le reportará ningún beneficio directo, pero a nivel social los resultados de este estudio podrían tener un impacto positivo en el desarrollo de futuras vacunas contra la sífilis y pruebas de diagnóstico para la enfermedad de úlcera genital.

¿Cuáles son algunas cosas generales que usted debe saber sobre la investigación?

IGHID 12431 – IRB# 24-2696 Página 1 de 10 Plantilla de formulario de consentimiento en español



APROBADO

F. APROBACIÓN 01.04.25

Fecha de versión marzo-2025

La investigación está diseñada para obtener información científica que pueda ayudar a otras personas en el futuro. Es posible que no reciba ningún beneficio directo por participar. También puede haber riesgos.

Puede decidir no participar en la investigación. Si usted tiene alguna enfermedad, no es necesario que participe en esta investigación para recibir tratamiento necesario.

Los detalles del estudio se describen a continuación. Es importante que usted comprenda esta información para que pueda tomar una decisión informada. Se le entregará una copia de este formulario de consentimiento. Debe preguntar a los investigadores nombrados anteriormente o al personal sobre cualquier duda que tenga sobre este estudio en cualquier momento.

¿Cuál es el propósito de este estudio y del repositorio de muestras o "biobanco"?

La investigación con sangre, tejidos o fluidos corporales (muestras) puede ayudar a los investigadores a comprender cómo funciona el cuerpo humano. La investigación también puede responder otras preguntas mediante el uso de muestras. Los investigadores pueden desarrollar nuevas pruebas para detectar enfermedades o nuevas formas de tratarlas. En el futuro, la investigación puede ayudar a desarrollar nuevos productos, como medicamentos. Las muestras se utilizan usualmente para la investigación genética. A veces, los investigadores recogen y almacenan muchas muestras juntas y las utilizan para distintos tipos de investigación o las comparten con otros científicos; a esto se le llama repositorio de muestras o "biobanco".

El propósito de este estudio en particular y del repositorio o biobanco es mejorar nuestra comprensión de: 1) las diferentes cepas de sífilis (o estructura genética) para que podamos desarrollar una vacuna contra la sífilis en el futuro, y 2) las infecciones de transmisión sexual que pueden causar úlcera genital.

- Se le solicita que usted participe en el estudio porque le han diagnosticado **sífilis** según su evaluación clínica y pruebas de sífilis, o se ha determinado que tiene **úlcera genital**. La sífilis puede provocar llagas indoloras en la boca, las zonas genitales o anales y erupciones en el cuerpo. Las úlceras genitales (llagas en las zonas genitales o anales) también puede deberse a otras infecciones de transmisión sexual, como el herpes, el chancroide, el linfogranuloma venéreo y la enfermedad por Mpox (viruela símica o viruela del mono).
- Recolectaremos muestras de cualquier llaga genital o anal de todos los participantes.
- Realizaremos pruebas de detección adicionales según sea necesario para determinar si tiene sífilis.
- **Si le diagnostican sífilis**, tomaremos muestras adicionales de su boca o de cualquier otra zona (llagas o protuberancias) que puedan deberse a la sífilis, y raspaduras de piel de cualquier erupción que pueda tener. También tomaremos una muestra de sangre. Tomaremos dos muestras con hisopos de cada zona y una de las muestras se guardará para uso futuro.



- Analizaremos todas las muestras de hisopado para identificar la bacteria (*Treponema pallidum*) que causa la sífilis e identificar su estructura genética. La muestra de sangre se analizará para determinar la respuesta de su sistema inmune a la bacteria.
- Analizaremos las muestras de úlceras genitales para detectar otras infecciones de transmisión sexual además de la sífilis. Estas pruebas se realizarán más adelante como parte del estudio y no afectarán su atención médica actual.
- En el futuro, estas muestras podrán ser utilizadas por otros investigadores que también explorarán la estructura genética de la sífilis y la respuesta inmune en diferentes personas relacionadas con los objetivos de este estudio, previa revisión y aprobación de las autoridades reguladoras locales.

¿Existen razones por las que no debería participar en este estudio?

No debe participar en este estudio si ha recibido antibióticos (como penicilina, cefalosporinas, azitromicina o doxiciclina) contra la sífilis en los últimos 7 días.

¿Cuántas personas participarán en este estudio?

Calculamos que se evaluarán y se reclutarán aproximadamente 500 participantes como parte de este estudio en seis centros clínicos en varios países. En Perú se reclutarán hasta 100 participantes.

¿Cuánto tiempo durará su participación en este estudio?

Su participación requiere una sola visita hoy, y durará entre 1 y 1 hora y media. No será necesario realizar visitas de seguimiento para este estudio.

¿Qué pasará si usted participa en el estudio?

Entrevista: El personal del estudio primero identificará si usted es elegible para el estudio, luego recopilará información sobre su edad, sexo, historial médico previo, síntomas y su comportamiento sexual.

Fotografías: El personal del estudio tomará fotografías de cualquier llaga, bulto o erupción que sugiera sífilis o enfermedad ulcerosa genital. Se cubrirá cualquier característica que pueda identificarlo, como tatuajes, cicatrices, manchas, parches y joyas. No tomaremos ninguna fotografía de su rostro. Las fotografías podrán ser incluidas en publicaciones científicas y material de formación, pero se identificarán únicamente con un código alfanumérico; no publicamos nombres, direcciones, números de teléfono o números de identificación. Si no desea autorizar tomar fotografías, todavía podrá ser parte del estudio.

¿Usted autoriza la toma de fotografías?

Sí () No ()

IGHID 12431 – IRB# 24-2696 Página 3 de 10 Plantilla de consentimiento en
español



APROBADO

V. APROBACION 01/04/25

Fecha de versión marzo-2025

¿Cómo se recogerán las muestras?

Hisopado de llagas genitales o anales: Si tiene alguna llaga que sugiera sífilis primaria (chancros) u otra enfermedad ulcerosa genital, un profesional de la salud capacitado obtendrá dos muestras pasando los hisopos sobre la llaga para obtener una buena muestra.

Si le diagnostican sífilis, también recopilaremos lo siguiente:

Hisopados orales: Le tomarán dos muestras con hisopos de cualquier llaga que tenga en la boca, o muestras con hisopos del interior de las mejillas, el área de la lengua y la parte posterior de la garganta incluso si no tiene llagas presentes.

Hisopado de otras llagas o protuberancias: Le tomarán dos muestras con hisopos para detectar cualquier otra llaga o protuberancia (condilomas) en el área genital o anal que sugiera sífilis.

Hisopado de erupciones cutáneas: Si tiene un sarpullido que sugiera sífilis secundaria, un profesional de la salud capacitado recolectará dos muestras utilizando un bajador de lengua para raspar (o frotar) suavemente la piel y luego pasará un hisopo sobre el área.

Toma de muestra de sangre: Le tomarán una muestra de sangre adicional para recolectar hasta 20 ml de sangre (dos tubos de sangre o 4 cucharaditas) de una vena de su brazo. Las muestras se utilizarán para extraer suero y aislar glóbulos blancos para análisis inmunológico (para detectar la respuesta inmune de su cuerpo a la sífilis).

¿Qué pasará con las muestras/especímenes durante este estudio?

Las muestras de estudio y otros datos recopilados de usted se etiquetarán con un número de identificación de participante sin ningún otro dato de identificación personal. El acceso a la información que lo vincula con los números de identificación de participante se mantendrá en la Universidad Peruana Cayetano Heredia donde se encuentra hoy en un archivador cerrado y en un lugar seguro, mientras dura el enrolamiento.

Los hisopos de sus úlceras genitales o anales, boca, raspaduras de piel y suero se enviarán a los laboratorios de Genómica (Genomics Core) de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill (UNC-CH) en los Estados Unidos, donde se analizarán todas las muestras (excepto el suero) para detectar la sífilis. El suero se enviará al Centro Médico Pediátrico de Connecticut en los Estados Unidos para determinar la respuesta inmunitaria a la sífilis.

La investigación incluirá la secuenciación del genoma completo de la bacteria que causa la sífilis (*Treponema pallidum*) si fuera posible identificar a partir de sus muestras. También incluirá pruebas de laboratorio y, en algunos casos, secuenciación de otros patógenos que pueden causar enfermedad de úlcera genital. Sus muestras de sangre y tejido contienen genes



APROBADO

01.04.25

P. APROBACIÓN

Fecha de versión marzo-2025

que están hechos de ADN exclusivo de usted, pero no se planea realizar ninguna prueba genética humana con sus muestras. Después de analizar las muestras, publicaremos información sobre la estructura genética bacteriana o de los patógenos identificados a partir de las muestras en bases de datos públicas compartidas, pero sin ninguna información que lo identifique a usted. También compartiremos otros datos del estudio con el patrocinador del estudio y con otros investigadores, pero en forma agregada (datos combinados de todos los participantes del estudio) sin ninguna información de identificación sobre usted.

Sus muestras se mantendrán almacenadas. Si en algún momento, mientras dure el reclutamiento, usted decide que no desea que se almacenen las muestras para este estudio, debe comunicarse con el personal del estudio, quien luego notificará al personal del laboratorio/archivo de muestras, quien marcará las muestras con una etiqueta de "destruir". Las muestras etiquetadas se retirarán del almacenamiento y se destruirán lo antes posible.

¿Qué pasará con las muestras/especímenes durante al término de este estudio?

Deseamos conservar sus muestras indefinidamente. Estas muestras se utilizarán para futuras investigaciones. También las utilizaremos para diagnosticar otras enfermedades infecciosas.

Estas muestras almacenadas no tendrán nombres ni otra información personal, sólo serán identificables con códigos.

Si no desea que sus muestras sean almacenadas y utilizadas posteriormente, puede seguir participando en el estudio. En ese caso, sus muestras serán destruidas al final de este estudio.

Antes de utilizar sus muestras en un futuro proyecto de investigación, dicho proyecto deberá contar con la autorización de un Comité Institucional de Ética de la Investigación. También se aclara que ninguna de sus muestras se utilizará para estudios genéticos.

El uso de sus muestras puede generar ganancias comerciales. No recibirá compensación por el uso de sus muestras que no sea el descrito en este formulario de consentimiento.

Autorizo a que mis muestras de hisopados de úlceras se conserven indefinidamente para su uso futuro en otras investigaciones.

SÍ () NO ()

Autorizo a que mis muestras de hisopados orales se conserven indefinidamente para su uso futuro en otras investigaciones.

SÍ () NO ()

Autorizo a que mis muestras de hisopado de erupciones cutáneas se conserven indefinidamente para su uso futuro en otras investigaciones.

IGHID 12431 – IRB# 24-2696 Página 5 de 10 Plantilla de formulario de consentimiento en español



APROBADO

F. APROBACIÓN 01/04/25

Fecha de versión marzo-2025

SÍ () NO ()

Autorizo a que mis muestras de sangre se conserven indefinidamente para su uso futuro en otras investigaciones.

SÍ () NO ()

¿Recibirá resultados de investigaciones que involucren sus muestras/especímenes?

No se espera que los resultados de las investigaciones con sus muestras produzcan información nueva que sería significativa compartir con usted personalmente. No hay planes de volver a contactarlo a usted ni a otros sujetos con información sobre los resultados de la investigación.

¿Recibiré otros resultados clínicos?

Ninguna de estas muestras de estudio adicionales proporcionará resultados clínicos.

¿Pueden retirarse las muestras del repositorio de muestras?

Si decide que ya no desea que se conserven las muestras y desea que destruyamos sus muestras mientras dure el estudio, por favor envíe una solicitud por escrito a monica.pajuelo.t@upch.pe. Tenga en cuenta que, una vez concluido el reclutamiento, todas las muestras se anonimizarán de forma permanente, es decir, ya no podrán ser identificadas como suyas y por lo tanto no se podrán retirar.

Cualquier análisis en curso al momento de su solicitud o ya realizado antes de que el investigador reciba su solicitud seguirá utilizándose como parte del estudio de investigación. Una vez notificados los investigadores, los especímenes restantes serán destruidos. Si no realiza dicha solicitud, las muestras podrán conservarse para siempre. Los investigadores podrán decidir destruirlas en cualquier momento.

¿Quién es el propietario de las muestras/especímenes?

Tenga en cuenta que, una vez concluido el estudio, todas las muestras se anonimizarán de forma permanente, es decir, ya no podrán ser identificadas, y cualquier muestra de sangre, fluidos corporales o tejido obtenido para este propósito se convierte en propiedad exclusiva de instituciones locales y de la UNC-CH. Estas organizaciones podrán conservar, preservar o desechar estas muestras y podrán utilizarlas para investigaciones que puedan dar lugar a aplicaciones comerciales. No tenemos planes de compensarle por ningún uso comercial futuro de estos especímenes.

¿Cuáles son los posibles beneficios para usted?



APROBADO

F. APROBACIÓN 01.04.25

Fecha de versión marzo-2025

Es poco probable que participar en el estudio le proporcione beneficios directos a usted. Los estudios que utilizan muestras de este repositorio pueden proporcionar información adicional que será útil para saber más sobre la bacteria que causa la sífilis y su estructura genética, lo que informará sobre el desarrollo de futuras vacunas. Las muestras de úlceras genitales también ayudarán a identificar causas infecciosas de úlceras genitales en su área y ayudarán con futuros métodos de diagnóstico para otras infecciones de transmisión sexual. Sin embargo le haremos entrega de preservativos e información para que conozca más sobre la sífilis.

¿Cuáles son los posibles riesgos o incomodidades que pueden ocasionar los procedimientos en este estudio?

Puede sentirse incómodo o avergonzado por algunas preguntas que le hagamos durante la entrevista y usted puede decidir si desea responderlas o no.

En el caso de los hisopados genitales/anales, orales y de raspado de piel, puede haber algunas molestias mientras se toma la muestra. Para reducir el riesgo de contagio, se aplicará una técnica de limpieza y desinfección en el área donde se toman las muestras. Limpiar estas áreas puede causar dolor en algunos casos y, en raras ocasiones, algunas lesiones pueden sangrar.

En el lugar donde se toma la muestra de sangre, puede sentir algo de molestia y ardor. Después de la toma de la muestra, puede aparecer un hematoma; el lugar puede sangrar o, en raras ocasiones, desarrollar una infección. Para reducir cualquier riesgo de infección, se limpiará y desinfectará de antemano el área del brazo donde se le extraerá sangre. Algunas personas pueden sentir mareos o desmayos cuando les extraen sangre, pero esto no es muy común.

Existe el riesgo de vulneración de la confidencialidad, de que los datos obtenidos sobre su estado de salud sean revelados a terceros. Para reducir este riesgo, sus muestras e información privada serán identificadas únicamente a través de un código. No será identificado por datos como nombre, número de identificación nacional o dirección en ningún informe publicado ni en las presentaciones de los resultados. Sin embargo, de ser requerido, las instituciones reguladoras o colaboradoras o sus representantes podrán tener acceso a los datos obtenidos en este estudio, para asegurar la adecuada conducción del mismo.

¿Cuáles son los riesgos para un embarazo ?

No existen otros riesgos para las mujeres embarazadas además de los riesgos generales ya descritos para los procedimientos del estudio.

Si decide no participar en el estudio, ¿qué otras opciones de tratamiento usted tiene?

No es necesario que participe en este estudio de investigación para recibir tratamiento. Los demás procedimientos o tratamientos disponibles incluyen el tratamiento de la sífilis y otras ETS detectadas hoy seguirán según la atención de rutina en su centro de salud.



APROBADO

E APROBACIÓN 01.04.25

Fecha de versión marzo-2025

¿Habrá algún costo para usted por participar en este estudio o por el almacenamiento de las muestras?

No habrá ningún costo para usted por su participación en el estudio ni por el almacenamiento y uso de las muestras para fines de investigación.

¿Recibirás algún pago por participar en este estudio?

Recibirá 30 soles por participar en este estudio, como compensación por su tiempo.

¿Cómo se protegerá la información sobre usted?

Los identificadores directos de los pacientes, como sus nombres, se mantendrán confidenciales en la medida en que sea legalmente posible y se guardarán en archivadores seguros y cerrados y en servidores encriptados seguros. Sólo el equipo de estudio en Perú tendrán acceso al archivo que vincula su información personal a su número de identificación de participante y otros formularios que contienen información única del paciente, como registros de inscripción y formularios de consentimiento informado. Es posible que se almacene información de los datos recogidos junto con sus muestras. Sin embargo, los formularios de recolección de datos y todos los demás documentos del estudio tendrán únicamente números de identificación de los participantes, es decir serán anónimos y los datos se ingresarán en una base de datos electrónica en REDCap, que estará protegida por el firewall de tecnología de Internet de la UNC-CH. El acceso estará restringido al personal del estudio que utilice computadoras seguras y protegidas con contraseña. El listado con sus datos personales será destruido, una vez que se culmine con el reclutamiento de participantes de este estudio.

Las muestras pueden compartirse con investigadores de esta u otras instituciones (incluido el Hospital de niños de Connecticut). Los estudios de investigación pueden realizarse en muchos lugares al mismo tiempo. Su información de identificación personal no se enviará a otros investigadores.

Usted no será identificado en ningún informe o publicación de las investigaciones que utilicen sus muestras. Aunque se hará todo lo posible para mantener la privacidad de los registros de investigación, puede haber ocasiones en que la ley federal o estatal de los EE. UU. requiera la divulgación de dichos registros, incluida la información personal. Esto es muy poco probable, pero si alguna vez se requiere la divulgación, UNC-CH tomará las medidas permitidas por la ley para proteger la privacidad de la información personal. En algunos casos, su información en esta investigación podría ser revisada por representantes de la Universidad, patrocinadores de la investigación o agencias gubernamentales para fines tales como control de calidad o seguridad.

¿Los investigadores buscarán su aprobación para realizar estudios futuros que involucren las muestras/especímenes?



APROBADO

R APROBACIÓN 01.04.25

Fecha de versión marzo-2025

Al firmar este formulario de consentimiento, usted da permiso para que los investigadores utilicen sus muestras como se describe anteriormente. La investigación actual y futura es supervisada por un comité llamado Comité Institucional de Ética (CIE). El papel del CIE es proteger los derechos y el bienestar de los participantes en la investigación. Podremos utilizar datos anónimos y/o muestras de este estudio en futuras investigaciones sin consentimiento adicional. Sin embargo, en algunos casos, el CIE puede requerir que lo contactemos nuevamente y le solicitemos su consentimiento para usar sus muestras en un estudio de investigación específico. Usted tiene derecho, en ese momento futuro, a no participar en ningún estudio de investigación para el cual se solicite su consentimiento. Negarse a participar no afectará su atención médica ni resultará en la pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.

Autorizo a que almacenen mis datos de contacto por 5 años para que me recontacten e inviten a futuros estudios. (Después de este periodo de tiempo se eliminarán los datos de contacto).

SI () NO ()

¿Qué pasará si usted resulta lesionado como consecuencia de esta investigación?

Toda investigación implica la posibilidad de que algo malo le suceda a usted. Si se lastima, se enferma o desarrolla una reacción a causa de algún procedimiento que se hizo como parte de este estudio, el investigador lo ayudará a obtener atención médica, pero la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill no ha reservado fondos para pagarle por dichas lesiones, enfermedades o reacciones, ni por la atención médica relacionada. Cualquier costo por gastos médicos se le facturará a usted o a su compañía de seguros. Usted puede ser responsable de cualquier copago y su seguro puede no cubrir los costos de lesiones relacionadas con el estudio.

Si cree que ha sufrido algún daño por participar en este estudio, llame al investigador principal al número de teléfono que aparece en este formulario de consentimiento. Le informarán qué debe hacer. El investigador principal le ayudará a identificar un médico al que pueda acudir para recibir atención médica.

Al firmar este formulario, usted no renuncia a su derecho a solicitar un pago u otros derechos si sufre algún daño como resultado de su participación en este estudio.

¿Quién patrocina esta investigación?

Esta investigación está financiada por la Fundación Gates. Esto significa que el equipo de investigación recibe un pago.

¿Qué pasa si tienes preguntas sobre esta investigación?

IGHID 12431 – IRB# 24-2696 Página 9 de 10 Plantilla de formulario de consentimiento en español



APROBADO

F. APROBACIÓN 01.04.25

Fecha de versión marzo-2025

Tiene derecho a hacer y a que le respondan todas las preguntas que tenga sobre esta investigación. Si tiene preguntas, debe comunicarse con los investigadores que figuran en la primera página de este formulario.

¿Qué pasa si tienes preguntas sobre tus derechos como sujeto de investigación?

Toda investigación sobre voluntarios humanos es revisada por un comité que trabaja para proteger sus derechos y bienestar. Si tiene preguntas o inquietudes sobre sus derechos como sujeto de investigación, o si desea obtener información u ofrecer aportes, puede comunicarse con el CIE de la UPCH: Dr. Manuel Pérez Martinot por correo electrónico a orvei.cie@oficinas-upch.pe o por teléfono al 01-3190000 extensión 201355.

Declaración y/o consentimiento

He leído la información proporcionada anteriormente. He formulado todas las preguntas que tengo en este momento. Acepto participar voluntariamente.

Firma del participante

Fecha

Firma del equipo de investigación.



APROBADO

F. APROBACIÓN 01.04.25

**Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis
(INV-039669)**

Formulario de Elegibilidad e Inscripción

PIN	Iniciales del participante	Fecha de visita (DD-MMM-AA)	Iniciales del personal
------------	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------

Introducción: Los participantes del estudio deben responder "Sí" a los siguientes criterios de inclusión
(preguntas #1-5) para ser elegible para la inscripción

0= No 1=Sí

1. Disposición a dar su consentimiento informado para el uso de sus especímenes.
2. Tener 18 años de edad o más;
3. Cualquiera de los siguientes:
 1. Sospecha de sífilis primaria caracterizada por una o más lesiones ulcerosas húmedas (es decir, chancro); con una microscopía de campo oscuro positiva, una prueba de anticuerpos treponémicos no treponémicos o una prueba rápida de anticuerpos, O
 2. Sospecha de sífilis secundaria caracterizada por lesiones mucocutáneas (p. ej., erupción cutánea maculopapular, papular o pustulosa) con linfadenopatías generalizadas, parches mucosos y/o condiloma lata, con una prueba de anticuerpos treponémicos no treponémicos o rápida positiva, O
 3. Enfermedad de úlcera genital (no identificada como sífilis) caracterizada por la presencia de lesiones ulcerativas o erosivas únicas o múltiples en las áreas genital, anal o perianal.
- 3a. Especifique cuál de los siguientes criterios se cumple anteriormente para la elegibilidad:
1 = Sospecha de sífilis primaria
2 = Sospecha de sífilis secundaria
3 = Enfermedad de úlcera genital (no identificada como sífilis)
4. El paciente no recibió antibióticos activos contra la sífilis en los últimos 7 días. (incluye penicilina, azitromicina, doxiciclina, ceftriaxona, ampicilina, amoxicilina, linezolid o tratamiento sindrómico GUD)
5. El paciente comprende el propósito del estudio y la naturaleza de su participación.

Comentarios:



Epidemiología genómica de Treponema pallidum en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis
(INV-039669)

Formulario de Demografía y Salud General

PIN Iniciales del participante Fecha de visita (DD-MMM-AA) Iniciales del personal

1. País de residencia

- 1 = República Democrática del Congo
2 = Liberia
3 = Perú
4 = Brasil
5 = India

2. Fecha de nacimiento (DD-MMM-AA)

--

El siguiente conjunto de preguntas se refiere a su salud general y sexual. Esta encuesta está diseñada para ser completada por una amplia gama de personas, por lo que es posible que algunas preguntas no se apliquen a usted. Algunas de las preguntas pueden sorprenderlo, pueden causar vergüenza y/o pueden ser difíciles de responder. Recuerde que puede optar por no responder a cualquier pregunta que no desee. Todas sus respuestas serán completamente confidenciales. Le agradecemos su participación.

3. Al nacer, ¿se le describió como...

- 1 = Hombre
2 = Mujer
3 = Intersexual, indeterminado u otro sexo

4. Hoy, ¿te consideras a ti mismo como...

- 1 = Hombre cisgénero
2 = Mujer cisgénero
3 = Hombre transgénero
4 = Mujer transgénero
5 = Género no binario
77 = De otra manera, especifique:
88 = Se niega a responder

Comentarios:



Epidemiología genómica de Treponema pallidum en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Formulario de Historia Sexual

PIN	Iniciales del participante	Fecha de visita (DD-MMM-AA)	Iniciales del personal
_____	_____	_____	_____

1. ¿Cuántas parejas sexuales has tenido en los últimos 3 meses?

88 = Negarse a responder

2. ¿Cuántas parejas sexuales nuevas has tenido en los últimos 3 meses?

88 = Negarse a responder

3. ¿Has tenido relaciones sexuales con las siguientes parejas en tu vida? (marque todo lo que corresponda)

;

1 = Hombres cisgénero

2 = Mujeres cisgénero

3 = Hombres transgénero

4 = Mujeres transgénero

5 = Personas de género no binario

77 = Otro, especifique:

88 = Se niega a responder

4. ¿Qué tipo de encuentros sexuales has tenido en los últimos 3 meses?

(marcar todo lo que corresponda, *bidireccional entre socios*)

; ;

0 = Ninguno

1 = Del pene a la vagina

2 = De pene a oral

3 = Pene a anal

4 = De oral a vaginal

5 = De oral a anal

77 = Otro, especifique:

88 = Se niega a responder

5. ¿Usas condones durante las relaciones sexuales?

0 = Nunca

1 = Rara vez

2 = A veces

3 = La mayoría de las veces

4 = Siempre

88 = Se niega a responder

6. ¿Alguna vez has recibido dinero/bienes/favores por tener sexo con tus parejas?

0 = No

1 = Sí

88 = Se niega a responder

7. ¿Alguna vez has dado dinero/bienes/favores por sexo con tus parejas?

0 = No

1 = Sí

88 = Se niega a responder

Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

8. ¿Ha tenido relaciones sexuales con una persona que vive con el VIH en los últimos 6 meses?

0 = No

1 = Sí

88 = Se niega a responder

99 = Desconocido

9. ¿Alguna vez te has inyectado drogas?

0 = No

1 = Sí

88 = Se niega a responder

Comentarios:



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Formulario de antecedentes de ITS y VIH

PIN	Iniciales del participante	Fecha de visita (DD-MMM-AA)	Iniciales del personal
-----	----------------------------	-----------------------------	------------------------

Instrucciones: Las siguientes preguntas deben obtenerse del sujeto de estudio. Sin embargo, se debe realizar una revisión de los registros médicos para obtener documentación adicional.

1. ¿Te han diagnosticado previamente sífilis?

0 = No (saltar al #2)

1 = Sí

99 = Desconocido (saltar al #2)

1a. Número de diagnósticos previos de sífilis

1b. Fecha del último diagnóstico de sífilis (DD-MMM-AA)

(Si se desconoce la fecha exacta, use mediados de mes o año;
Desconocido=09-09-9999)

2. ¿Tienes antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual (ITS?) (marque todas las que correspondan) (La opción 0 no se puede combinar con otras opciones)

--

0 = Sin ITS previas

6 = Chancroide

1 = Clamidia

7 = Úlcera genital

2 = Gonorrrea

8 = Vaginitis

3 = Tricomonas

9 = Uretritis

4 = Herpes genital

77 = Otro, especificar

5 = Verrugas genitales

99 = Desconocido

3. ¿Te han diagnosticado VIH antes (de hoy)?

0 = No (saltar al #4)

1 = Sí

99 = Desconocido (saltar al #4)

3a. Fecha de diagnóstico del VIH (DD-MMM-AA)

(Si se desconoce la fecha exacta, use mediados de mes o año;
Desconocido=09-09-9999)

3b. ¿Está tomando tratamiento antirretroviral en este momento?

0 = No

1 = Sí

99 = Desconocido

Omita la pregunta #4 si el participante del estudio ya tiene VIH.

La profilaxis previa a la exposición (PrEP) es una nueva forma de prevenir la infección por el VIH. Este es un medicamento que las personas en riesgo de infección por el VIH pueden tomar diariamente para evitar contraer el VIH.

Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

4. ¿Estás tomando PrEP actualmente?

0 = No

1 = Sí

99 = Desconocido

5. ¿Ha tomado alguno (*de los siguientes*) antibióticos o medicamentos antivirales en el último mes? (marque todas las que correspondan) (Las opciones 0 no se pueden combinar con otras opciones)

;;

0 = Ninguno (omita la pregunta 5a)

1 = Aciclovir

2 = Amoxicilina

3 = Ampicilina

4 = azitromicina

5 = ceftriaxona intramuscular

6 = Cefixima u otra cefalosporina oral, especifique:

7 = Ciprofloxacino

8 = Doxiciclina (*incluir PEP*)

9 = Eritromicina

10 = metronidazol

11 = Penicilina oral

12 = Penicilina intramuscular

13 = Valaciclovir

77 = Otro, especifique:

99 = Desconocido

5a. ¿Cuándo fue la última vez que tomó los antibióticos o medicamentos antivirales mencionados? (DD-MMM-AAAA)

--

(Si se desconoce la fecha exacta, use mediados de mes o año;
Desconocido=09-09-9999)

Comentarios:



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Formulario de historial de embarazo: PARA TODAS LAS MUJERES

PIN	Iniciales del participante	Fecha de visita (DD-MMM-AA)	Iniciales del personal
------------	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------

Instrucciones: Las siguientes preguntas deben obtenerse del sujeto de estudio. Sin embargo, se debe realizar una revisión de los registros médicos para obtener documentación adicional. Para los participantes a los que se les asignó sexo masculino al nacer, omita este formulario.

1. ¿Estás embarazada actualmente?

0 = No (saltar al #2)

1 = Sí

99 = Desconocido (saltar al #2)

1a. Edad gestacional

1 = <13 semanas (primer trimestre)

2 = 14-27 semanas (segundo trimestre)

3 = 28-40 semanas (tercer trimestre)

99 = Desconocido o no aplicable

2. ¿Cuántos embarazos previos has tenido? (sin incluir este embarazo, si actualmente está embarazada);

Si es '00', entonces fin de la forma.

3. ¿Alguna vez te diagnosticaron sífilis a ti y/o a tu bebé durante alguno de tus embarazos anteriores?

0 = No

1 = Sí

99 = Desconocido

Comentarios:



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Formulario de Síntomas y Examen Físico

PIN Iniciales del participante Fecha de visita (DD-MMM-AA) Iniciales del personal

Instrucciones: Revise los registros médicos para ver si hay documentación.

1. ¿Presencia de úlcera (chancro) en los sitios de exposición sexual?

0 = No

1 = Sí (Saltar al #2)

99 = Desconocido (Saltar al #2)

1a. Número de lesiones y tamaño de la lesión más grande

Ubicación	Número	Tamaño de la lesión más grande Alto (mm) X Ancho (mm)
Pene		(mm) X (mm)
Perianal		(mm) X (mm)
Labios/vulva		(mm) X (mm)
Vagina		(mm) X (mm)
Boca		(mm) X (mm)
Otros, especifique		(mm) X (mm)

2. Presencia de erupción cutánea

0 = No (Saltar al #3)

1 = Sí

2a. Tipo de erupción cutánea

1 = Macular

4 = Pápulo-escamoso

2 = Papular

77 = Otro, especifique:

3 = Maculo-papular

2b. Localización de la erupción: (marque todo lo que corresponda)

1 = Cara y cabeza

2 = Tronco

3 = Región genital

4 = Palmas o plantas de los pies

5 = Extremidades

77 = Otro, especificar



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

3. Otros signos de sífilis secundaria:

Firmar	Presencia
3a. Alopecia	<input type="checkbox"/> 1=Presente <input type="checkbox"/> 0=Ausente
3b. Parche mucoso	<input type="checkbox"/> 1=Presente <input type="checkbox"/> 0=Ausente
3c. Condiloma lata	<input type="checkbox"/> 1=Presente <input type="checkbox"/> 0=Ausente
3d. Linfadenopatía	<input type="checkbox"/> 1=Presente <input type="checkbox"/> 0=Ausente
3e. Otros, especifique:	<input type="checkbox"/> 1=Presente <input type="checkbox"/> 0=Ausente

Comentarios:



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Resultados de pruebas en el punto de atención y formulario de diagnóstico

PIN	Iniciales del participante	Fecha de visita (DD-MMM-AA)	Iniciales del personal
-----	----------------------------	-----------------------------	------------------------

Instrucciones: Revise los resultados de laboratorio o los registros médicos para obtener documentación.

1. Microscopía de campo oscuro

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado

2. Prueba rápida no treponémica/treponémica

0 = Negativo

;

1 = Prueba no treponémica positiva

2 = Prueba treponémica positiva

3 = Indeterminado

99 = No realizado

3. Prueba rápida de VIH

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado

4. Prueba de embarazo (seleccione 'No realizado' para participantes con sexo masculino asignado al nacer)

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado

5. Diagnóstico actual de sífilis

0 = Sin diagnóstico de sífilis

1 = Sífilis primaria

2 = Sífilis secundaria

77 = Otro, especifique:

6. Tratamiento de la sífilis en esta visita

1 = Penicilina benzatínica 2,4 mu IM x 1

2 = Penicilina benzatínica 2,4 mu IM x 2

3 = Penicilina benzatínica 2,4 mu IM x 3

4 = Doxiciclina 100 mg vo dos veces al día x 14 días

5 = Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día x 28 días

77 = Otro, especifique:



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

7. Otros diagnósticos de ITS en esta visita

- 0 = Ninguno
1 = Enfermedad de úlcera genital (*pruebas de sífilis negativas*)
2 = Uretritis
3 = Vaginitis
4 = Cervicitis
5 = Enfermedad inflamatoria pélvica
6 = Clamidia
7 = Gonorrea
8 = Herpes genital
77 = Otro, especifique:

;;

8. Otros tratamientos para las ITS proporcionados en esta visita

- 0 = Ninguno
1 = Aciclovir
2 = Amoxicilina
3 = Ampicilina
4 = azitromicina
5 = ceftriaxona intramuscular
6 = Cefixima u otra cefalosporina oral, especifique:
7 = Ciprofloxacino
8 = Doxiciclina
9 = Eritromicina
10 = metronidazol
11 = Penicilina oral
12 = Penicilina intramuscular
13 = Valaciclovir
77 = Otro, especifique:

;;

Comentarios:



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Formulario de Recolección de Especímenes de Investigación

PIN	Iniciales del participante	Fecha de visita (DD-MMM-AA)	Iniciales del personal
-----	----------------------------	-----------------------------	------------------------

1. Hisopos de úlceras genitales (recoja dos muestras por úlcera)

1 = Recogido

0 = No recogido (*saltar al #2*)

1a. Número de úlceras diferentes hisopadas

2. Hisopos orofaríngeos (dos especímenes)

1 = Recogido

0 = No recogido

3. Raspados de piel (dos especímenes)

1 = Recogido

0 = No recogido (*saltar al #4*)

3a. Ubicación de los raspados de la piel:

1 = Pecho

2 = Espalda

3 = Extremidades

77 = Otro, especificar

 ;

4. Otros hisopos de lesiones mucocutáneas (recoja dos muestras)

1 = Recogido

0 = No recogido (*saltar al #5*)

4a. Localización de otros hisopos de lesiones

1 = Perianal

77 = Otro, especificar

5. Sangre entera (20 ml) para suero

1 = Recogido

0 = No recogido

Comentarios:



Epidemiología genómica de Treponema pallidum en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

Formulario de Resultados de Laboratorio Clínico

PIN	Iniciales del participante	Fecha de visita (DD-MMM-AA)	Iniciales del personal
------------	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------

Instrucciones: Revise los resultados de laboratorio o los registros médicos de la visita de inscripción.

1. Prueba de anticuerpos no treponémicos

0 = Negativo

1 = Reactivo

99 = No realizado

1a. Tipo de prueba

1 = RPR

2 = VDRL

3 = TRUST

1b. Título (si es reactivo)

1:

2. Prueba de anticuerpos treponémicos (si no es la prueba rápida)

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado

2a. Nombre de la prueba treponémica:

3. Pruebas para el herpes genital

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado

; ;

4. Pruebas para la clamidia

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado

5. Pruebas para detectar la gonorrea

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado

6. Pruebas para otras ITS, especifique: _____

0 = Negativo

1 = Positivo

2 = Indeterminado

99 = No realizado



Epidemiología genómica de *Treponema pallidum* en países de ingresos medianos y bajos para informar el desarrollo de una vacuna contra la sífilis (INV-039669)

2. ELISA o prueba de anticuerpos contra el VIH-1 (si no es la prueba rápida)

0 = Negativo
1 = Positivo
2 = Indeterminado
99 = No realizado

2a. Tipo de prueba de VIH:

3. Western blot o PCR para VIH

0 = Negativo
1 = Positivo
2 = Indeterminado
99 = No realizado

Comentarios:



Anexo 2 - Procedimientos para la recolección de muestras de investigación clínica

I. Muestras y suministros elegibles:

- Muestra de suero: dos vacutainers rojos de 10 ml de muestra de sangre para producir 10 ml de suero.
- Para los participantes con enfermedad de úlcera genital o sífilis primaria y **solo una lesión**, recoja dos hisopos de lesión para el tubo con DNA/RNA Shield de la misma lesión (máx. = 2 hisopos). Para la sede de Brasil, el primer hisopo se puede enviar para microscopía de campo oscuro, luego se guarda en DNA/RNA Shield.
- Para los participantes con enfermedad de úlcera genital o sífilis primaria y **más de una lesión**, recoja dos hisopos de lesiones para el DNA/RNA Shield de dos **lesiones diferentes** (máx. = 2 hisopos).
- Para los participantes con sífilis secundaria y erupción cutánea, recoja dos raspados de piel para el DNA/RNA Shield de **diferentes** áreas después de las fotografías (máx. = 2 raspados de piel).
- Para los participantes con sífilis secundaria que tienen un parche mucoso (o condiloma lata) además de una erupción, recoja dos hisopos de lesión adicionales de la lesión mucosa después de las fotografías (máx. = 2 hisopos).

A. Tubos de recolección de suero

- Dos tubos separadores de suero (TSS) de 10 ml o tubos vacutainer rojos.

B. Kits de recolección de muestras: hisopos y viales precargados con DNA/RNA Shield (Zymo Research)

- Utilice el hisopo de microcerdas Hydraflock con mango de poliestireno. **NOTA: No utilice bastoncillos de algodón/rayón.**
- Frasco de 12 x 80 mm con tapón de rosca precargado con 1 ml de DNA/RNA Shield
 - Etiquete todos los tubos de recolección de muestras con las etiquetas de códigos de barras de identificación preimpresas para cada centro de investigación clínica.
 - Con un marcador permanente negro, etiquete el costado del tubo con la fecha de recolección de la muestra y el lugar de recolección de la muestra (es decir, el sitio del cuerpo).
 - Si es posible, use un marcador permanente para etiquetar también la tapa del tubo con la identificación del paciente.

II. Procedimiento para la recolección de suero

- Después de la recolección de la muestra de sangre en tubos TSS o vacutainer rojos, permita que la sangre coagule lo suficiente dejando que los tubos se asienten sin perturbaciones a temperatura ambiente durante 15-30 minutos.
 - ****Esto no incluye suero para pruebas diagnósticas. Se deben recolectar viales adicionales para pruebas de laboratorio (p. ej., RPR)**
- Centrifugar los tubos a 1.000–2.000 x g durante 10 minutos. Utilice una centrífuga refrigerada (4 °C) si es posible.
- Después de la centrifugación, transfiera inmediatamente el componente líquido (suero) a los crioviales utilizando una pipeta de transferencia de polietileno graduado estéril y envuelta individualmente o una pipeta Pasteur.
- Si es posible, alícuote diez alícuotas de 1 ml de suero en crioviales de 1,8 ml, luego almacene o transporte a -20 ° C o más frío. ****Evite los ciclos de congelación y descongelación.**



III. Procedimiento para la recolección de hisopos de úlceras genitales u otras lesiones:

- Siguiendo el procedimiento quirúrgico estándar, obtenga una fotografía de las áreas con lesiones presentes.
- Utilice el hisopo de microcerdas Hydraflock con mango de poliestireno y los tubos de recolección provistos en el kit de muestras para recolectar muestras:
 - En el caso de chancros (si están presentes) u otras lesiones anogenitales húmedas, primero limpie la lesión suavemente con una gasa humedecida con solución salina estéril, luego exprima y frote vigorosamente la lesión para producir exudado.
 - Recoja el exudado haciendo rodar un hisopo a lo largo de la base de la lesión. Trate de evitar la contaminación de la sangre.
- Coloque cada hisopo en un vial con tapón de rosca de 12 x 80 mm precargado con 1 ml de protector de ADN/ARN.
- Rompa o corte el eje del hisopo y deje la punta del hisopo en el tubo.
- Selle y agite vigorosamente los tubos durante 5 segundos.
- Almacene las muestras a -20° C o más frío al cierre de las operaciones o antes, si es posible. Hasta entonces, las muestras pueden permanecer a temperatura ambiente o refrigeradas (4°C).

IV. Procedimiento para la recolección de hisopos orofaríngeos

- En el caso de los hisopos orofaríngeos, asegúrese de que la persona que proporciona la muestra no haya consumido ningún alimento o bebida en los 30 minutos anteriores a la recogida de la muestra.
- Siguiendo el procedimiento quirúrgico estándar, obtenga una fotografía de las áreas que contienen cualquier lesión
- Con el hisopo Flock Flock con mango de poliestireno, frote toda la superficie interior de la boca, incluida la mucosa bucal, las encías por dentro y por fuera, la faringe posterior y las amígdalas.
- Coloque cada hisopo en un vial con tapón de rosca de 12 x 80 mm precargado con 1 ml de protector de ADN/ARN.
- Rompa o corte el eje del hisopo con unas tijeras limpias y deje la punta del hisopo en el tubo.
- Selle y agite vigorosamente los tubos durante 5 segundos.
- Almacene las muestras a -20° C o más frío al cierre de las operaciones o antes, si es posible. Hasta entonces, las muestras pueden permanecer a temperatura ambiente o refrigeradas (4°C).

V. Procedimiento para la recolección de raspado cutáneo superficial de la(s) lesión(es) cutánea(s):

- El raspado requiere un depresor lingual de madera estéril y un hisopo Hydraflock Flock con mango de poliestireno.
- Identifique la erupción que se va a raspar en los brazos o las piernas, el pecho, la espalda, las palmas de las manos y las plantas de los pies.
 - Las palmas de las manos y las plantas de los pies tienen una piel más gruesa, por lo que se prefieren las muestras de otros sitios.
- Siguiendo el procedimiento operativo estándar, se debe obtener una fotografía de la erupción y las áreas de raspado de la piel antes del procedimiento de raspado de la piel.
- Use un desinfectante a base de alcohol en las manos y luego póngase guantes antes de



tocar la erupción.

- *NO use una toallita con alcohol para limpiar el área que se va a muestrear.*
- Identificar una lesión a raspar, y pasar la punta del depresor lingual de madera estéril sobre ella 3-4 veces, aplicando la presión suficiente para eliminar la piel superficial. No se debe esperar sangrado ni exudado.
- Pase un hisopo estéril sobre la superficie raspada durante unos 10 segundos, apretando suavemente el área
- Coloque cada hisopo en un vial con tapón de rosca de 12 x 80 mm precargado con 1 ml de DNA/RNA Shield
 - Rompa o corte el eje del hisopo y deje la punta en el tubo.
 - Selle y agite vigorosamente los tubos durante 5 segundos.
 - Aplique una curita en el área raspada
 - Almacene las muestras a -20 °C o más frío al cierre de las operaciones o antes, si es posible. Hasta entonces, las muestras pueden permanecer a temperatura ambiente o refrigeradas (4°C).

VI. Documentación y almacenamiento de muestras

- Registre los especímenes de estudio recolectados en el Formulario de Recolección de Especímenes de Investigación.
- Almacene las muestras recolectadas a -20°C o más frío y controle las condiciones de almacenamiento hasta que estén listas para el envío.

