

Sífilis y embarazo

Ana Teresa Ospina Pérez

Residente de ginecología y obstetricia,
Universidad de Antioquia

Introducción

La sífilis gestacional (SG) y la sífilis congénita (SC) son un problema de salud pública, que genera un alto costo económico y social, y pueden tener consecuencias graves como la muerte fetal y neonatal.

Aunque la penicilina es efectiva para evitar la sífilis congénita, esta continúa siendo una enfermedad prevalente debido a factores como la falta de control prenatal o control tardío; también a deficiencias en el programa que incluyen problemas en la captación, el diagnóstico y el tratamiento de las gestantes con sífilis, por desconocimiento de las definiciones de caso, la falta de aplicación de algoritmos diagnósticos, incluyendo la resistencia a la implementación de las pruebas rápidas, y la no adherencia a las guías de práctica clínica por el personal de salud⁽⁴⁾. Es necesario que los médicos generales y obstetras que atienden maternas en control prenatal detecten y traten esta infección de manera oportuna.

En Colombia, la última Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre el tema fue publicada en 2014 y propone una estrategia de tamización y diagnóstico para gestantes distinta⁽⁶⁾, que se presentará en este capítulo, esta guía es avalada por la resolución 3280 de 2018 que contiene las Rutas Integrales de Atención en Salud (RIAS).

Epidemiología

Según las últimas estimaciones de la OMS, para el 2012 se calculó una prevalencia de casi 18 millones de casos de sífilis en adultos, de los cuales 5,6 millones corresponden a personas entre los 15 y los 49 años, entre ellas 930.000 infecciones maternas que causaron 350.000 desenlaces adversos en la gestación, incluyendo 143.000 muertes fetales, 62.000 muertes neonatales, 44.000 nacimientos prematuros o con bajo peso y, 102.000 niños infectados en el mundo. África es el continente más afectado por esta infección⁽¹⁷⁾.

Según Organización Panamericana de la salud en 2015 se registraron 22.800 casos de sífilis congénita en América Latina y el Caribe, con una tasa en aumento de 1,7 casos por 1.000 nacidos vivos⁽¹⁰⁾. En Estados Unidos se ha reportado un aumento de 153% en las tasas de sífilis congénita de 2013 a 2017 (de 9,2 a 23,3 casos por cada 100.000 nacidos vivos), y para 2017, reportaron el número más alto de casos en los últimos 20 años (918 casos); este incremento coincide con el aumento en las tasas de sífilis primaria y secundaria entre las mujeres durante el mismo periodo⁽¹⁾.

La meta de la OMS es reducir la incidencia de sífilis congénita a menos de 0,5 casos por 1.000 nacidos; para esto es

necesario detectar y tratar más del 95% de las gestantes con esta infección⁽¹⁰⁾.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para adquirir la infección son:

1. Tener múltiples compañeros sexuales
2. No uso de preservativo
3. Bajo nivel educativo y social
4. Uso de sustancias psicoactivas o alcohol las cuales limitan tomar medidas acertadas sobre prácticas sexuales
5. Ser menor de 19 años
6. Falta de vivienda

En 1990, la sífilis parecía ser menos común entre los homosexuales y bisexuales, tal vez debido a la epidemia de SIDA, actualmente aumentaron los casos en hombres que tienen sexo con hombres, sin embargo, su aumento es de manera lenta, el aumento en los heterosexuales ha sido más rápido probablemente debido a un mayor número de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres sirviendo como puente entre los homosexuales y los heterosexuales⁽¹⁶⁾.

Transmisión

Hay varias formas de transmisión, pero la mayoría se produce por contacto sexual, para esto debe existir una lesión en piel o mucosas, también se pueden encontrar algunos casos de transmisión por productos sanguíneos infectados⁽²⁾.

Las mujeres embarazadas son más propensas por la presencia de ectropión cervical, friabilidad de las mucosas e hiperemia. La transmisión vertical (madre a hijo) ocurre principalmente luego del primer trimestre de la gestación, especialmente entre la semana 16 y 28, y depende del estado de la infección materna y del tiempo de exposición a la infección⁽²⁾.

La transmisión congénita en la sífilis primaria es de 70% y en la secundaria es de 90 a 100%, en la latente temprana es de 30% y, en la latente tardía disminuye a alrededor del 20%. La sífilis no se transmite por la lactancia materna, a menos que haya una lesión en la mama⁽³⁾.

Manifestaciones de la sífilis

Sífilis primaria: corresponde a la primoinfección, la cual se manifiesta como una úlcera (chancro) indolora de 1 a 2 cm con un margen elevado e indurado que puede ser genital o extragenital, pudiendo pasar desapercibidas especialmente si la lesión se encuentra en el epitelio vaginal o cervical; puede acompañarse de linfadenopatía regional. El periodo de incubación oscila entre 10 y 90 días⁽¹³⁾.

Sífilis secundaria: ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes no tratados, generalmente entre 6 semanas y 6 meses después de la aparición del chancro de la sífilis primaria. Se caracteriza por erupción cutánea máculo-papular generalizada, que involucra las palmas y las plantas. Puede estar acompañada de linfadenopatías y la presencia de fiebre, faringitis, pérdida de peso y condilomas planos. Generalmente se resuelve espontáneamente⁽¹³⁾.

Sífilis terciaria: se manifiesta con signos y síntomas de progresión lenta, los cuales incluyen formación de gomas y enfermedad cardiovascular principalmente de la aorta. Generalmente se desarrolla de 5 a 20 años después de que la enfermedad se haya vuelto latente⁽¹³⁾.

Sífilis latente: detectada solo por laboratorio, las pacientes se encuentran asintomáticas, puede durar más de 20 años. Se divide en latente temprana (adquirida en el último año) y latente tardía (de más de un año), muchas son de duración desconocida⁽¹³⁾.

Neurosífilis: se puede manifestar en cualquier momento de la infección, se pueden encontrar síntomas tempranos como: alteración en los pares craneanos, meningitis, convulsiones, miopatías, alteración del estado mental, síntomas auditivos y visuales, o síntomas tardíos como demencia, tabes dorsalis, paresias, ataxia y disfunción de esfínteres⁽¹³⁾.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas no treponémicas detectan anticuerpos IgM e IgG contra cardiolipinas liberadas por el daño de las células del huésped durante la infección; entre las pruebas no treponémicas encontramos el RPR, el VDRL y el USR, que son pruebas cuantitativas reportadas en diluciones. Las pruebas treponémicas detectan anticuerpos específicos contra el *Treponema pallidum*; entre las pruebas treponémicas se encuentran el FTA-ABS, el TP-PA, el TPHA, EIA y la prueba rápida de inmunocromatografía y, se interpretan como reactiva o positiva, y no reactiva o negativa⁽⁹⁾.

En general, las pruebas treponémicas una vez son reactivas quedan positivas de por vida, mientras las pruebas no treponémicas varían en los títulos según el estadio de la enfermedad y el tratamiento recibido, se pueden negativizar luego del tratamiento especialmente en los estadios tempranos.

En la reacción serofast (cicatriz serológica) no se negativizan los títulos de la prueba no treponémica después de un tratamiento adecuado y de la resolución de la infección, permaneciendo estables siempre en una dilución <8 diluciones (2 dils o 4 dils), es más común que ocurra luego del tratamiento de la infección en estadio latente⁽⁹⁾.

Se han detectado algunos problemas en la interpretación de estas pruebas que se deben tener en cuenta y de esta manera disminuir los errores al momento del diagnóstico, principalmente cuando se encuentran resultados discordantes, o sea una prueba positiva y la otra negativa.

Los falsos positivos de la prueba no treponémica, es decir cuando la prueba no treponémica es reactiva pero la prueba treponémica es negativa, indican que la paciente no tiene ni tuvo sífilis, y se pueden encontrar en pacientes con edad avanzada, paludismo, brucelosis, mononucleosis, hepatitis viral, linfogranuloma venéreo, varicela, neumonía viral, tuberculosis, chancroide, lupus eritematoso sistémico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, uso de fármacos intravenosos, lepra e incluso en el embarazo. En general se presentan con títulos bajos (<8 diluciones)⁽⁹⁾.

El protocolo de vigilancia en salud pública⁽⁷⁾ propone que los falsos positivos de las pruebas no treponémicas se confirmen realizando otra prueba treponémica (TPPA, TPHA).

Cuando la prueba treponémica es positiva y la no treponémica (RPR o VDRL) no reactiva, lo más común es que haya una cicatriz serológica de una sífilis tratada o curada, no hay sífilis activa. Otra interpretación es que haya un efecto prozone, que es una causa de falso negativo de la prueba no treponémica en la que la alta cantidad de anticuerpos por la infección activa (principalmente secundarismo) impide que se formen complejos antígeno anticuerpo, por lo cual, no se observan anticuerpos no treponémicos, ocurre cuando no se hacen diluciones de la muestra. La otra opción es que se trate de una sífilis primaria inicial, donde se están produciendo anticuerpos treponémicos y aún no ha iniciado la producción de anticuerpos no treponémicos que puede suceder una semana después (ventana inmunológica)⁽⁹⁾.

Cuando la prueba de detección treponémica es positiva, y la prueba no treponémica es negativa, en Estados Unidos recomiendan realizar una prueba treponémica diferente, la cual debería tener una sensibilidad y especificidad equivalente o superior a la inicial, y de este modo aclarar si se trata de cicatriz serológica o falso positivo de la primera prueba treponémica⁽⁹⁾.

Los falsos positivos de las pruebas treponémicas, es decir cuando la prueba treponémica es reactiva, pero la prueba no treponémica es negativa, no son comunes, se pueden encontrar en pacientes con treponematosi endémicas y otras infecciones causadas por otras espiroquetas, como enfermedad de Lyme, que son enfermedades raras, y no comunes en nuestro medio⁽⁹⁾.

Definiciones

Para la notificación en el sistema de vigilancia en salud pública en Colombia (Sivigila), las definiciones propuestas en el último protocolo y respaldadas en la guía de práctica clínica⁽⁷⁾ son:

Sífilis gestacional

Caso probable: corresponde a toda mujer en embarazo, en posparto o posaborto en los últimos 40 días con o sin manifestaciones clínicas de sífilis (úlceras genitales, erupción cutánea, placas en palmas y plantas), con una prueba treponémica rápida positiva, que no haya recibido tratamiento adecuado para sífilis de acuerdo a su estadio clínico durante la presente gestación. En todos los casos se debe solicitar prueba no treponémica, la cual debe ser reportada en diluciones.

Los casos probables no son notificados al Sivigila.

Caso confirmado: corresponde a toda mujer en embarazo, en posparto o posaborto en los últimos 40 días con o sin manifestaciones clínicas de sífilis (úlceras genitales, erupción cutánea, placas en palmas y plantas) con una prueba treponémica rápida positiva acompañada de una prueba no treponémica positiva a cualquier dilución que no haya recibido tratamiento adecuado para sífilis de acuerdo a su estadio clínico durante la presente gestación o que tenga una reinfección no tratada.

Los casos confirmados son notificados al Sivigila.

Reinfección: corresponde a toda mujer en embarazo, en posparto o posaborto en los últimos 40 días que haya recibido tratamiento completo para sífilis y presente durante

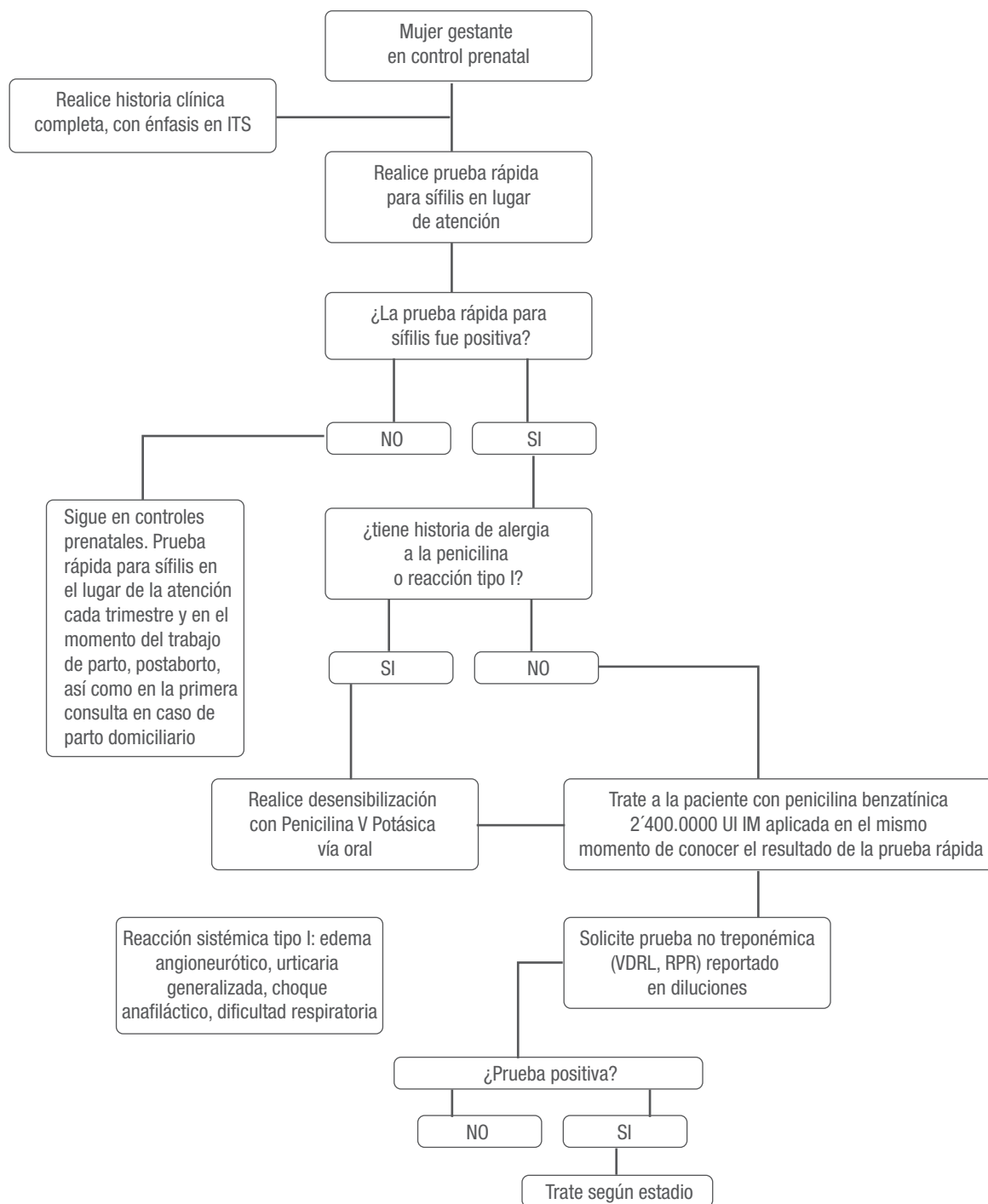
el seguimiento clínico o serológico la aparición de lesiones compatibles en genitales o en piel, o un aumento en los títulos de las pruebas no treponémicas de 4 veces o de 2 diluciones con respecto a la prueba no treponémica inicial, o que 6 meses después de un tratamiento adecuado para sífilis primaria y secundaria los títulos de las pruebas no treponémicas no descendan 4 veces o 2 diluciones, o luego de 12 meses para la sífilis latente.

Tamización

En nuestro país la GPC propone la tamización en toda mujer embarazada en el primer trimestre al ingreso al control prenatal con la prueba treponémica rápida. Por la alta prevalencia debe ser repetida en el segundo y tercer trimestre (idealmente entre las 28 y 32 semanas) y, al momento del parto. Ninguna paciente puede ser dada de alta en el posparto sin tener el resultado de la tamización. Además se debe realizar en embarazos que terminen en aborto o mortinatos, o luego de parto domiciliario.

El siguiente flujograma es el que propone la GPC basada en la evidencia para la SG y SC del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el tratamiento se inicia inmediatamente al resultar la prueba treponémica rápida positiva, pero el reporte al Sivigila solo se realiza cuando tenga la prueba confirmatoria positiva que en este algoritmo sería la prueba no treponémica (VDRL o RPR).

Figura 1. Flujoograma de detección de sífilis gestacional



Fuente: adaptada de Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita, GPC -2014-41.

Tratamiento de sífilis gestacional

El objetivo del tratamiento es tratar la enfermedad de la gestante, prevenir la trasmisión vertical y tratar la enfermedad fetal cuando está establecida. La sífilis primaria, secundaria y latente temprana se tratan con una dosis única de penicilina benzatínica intramuscular de 2'400.000 UI. La sífilis latente tardía, latente de duración desconocida y la terciaria se tratan con tres dosis de penicilina benzatínica intramuscular de 2'400.000 UI aplicadas cada semana, en caso de que pase más de una semana entre la aplicación de una dosis y otra se debe reiniciar el esquema. Si el tratamiento fue administrado en los últimos 30 días antes del parto se considera que este no fue adecuado para el feto⁽⁶⁾.

No se recomienda realizar prueba de alergia a penicilina. Se debe ampliar la historia clínica sobre antecedentes de la infección, tratamientos recibidos previamente con penicilina, reacciones alérgicas al momento de la aplicación y, el tipo de reacción que tuvo la paciente, especialmente indagar si ha presentado reacción alérgica sistémica tipo I (edema angioneurótico, urticaria generalizada, choque anafiláctico o dificultad respiratoria)⁽¹⁵⁾ y en estos casos, se deberá aplicar cada dosis de penicilina benzatínica previa desensibilización en un servicio de urgencias. El esquema de desensibilización se encuentra en la GPC, se hace con penicilina V potásica, vía oral, con tres diluciones, en 14 dosis, una dosis cada 15 minutos, en un tiempo total de 3 horas y 45 minutos⁽⁶⁾ **(ver tabla 1)**.

Tabla 1. Desensibilización a la penicilina

Solución	Preparación	Número de dosis	UI/mL	Volumen administrado ml	Unidades por dosis	Dosis administrada
1	1 mL de penicilina V potásica 80.000 UI + 79 mL de agua	1	1.000	0,1	100	100
		2	1.000	0,2	200	300
		3	1.000	0,4	400	700
		4	1.000	0,8	800	1.500
		5	1.000	1,6	1.600	3.100
		6	1.000	3,2	3.200	6.300
		7	1.000	6,4	6.400	12.700
2	2 mL 160.000 UI + 14 mL de agua	8	10.000	1,2	12.000	24.700
		9	10.000	2,4	24.000	48.700
		10	10.000	4,8	48.000	96.700

Solución	Preparación	Número de dosis	UI/mL	Volumen administrado ml	Unidades por dosis	Dosis administrada
3	Solución comercial de 80.000 UI/mL sin diluir	11	80.000	1,0	80.000	176.700
		80.000UI sin diluir	80.000	2,0	160.000	336.700
		13	80.000	4,0	320.000	656.700
		14	80.000	8,0	640.000	1'296.700

Esquema de desensibilización oral para personas alérgicas a la penicilina.

Fuente: adaptada de Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita, GPC -2014-41, tabla adaptada de la guía canadiense para el manejo de las ITS. Ver en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts//sti-its/cgsti-ldcits/section-s-10eng.php>.

Reacción de Jarisch-Herxheimer: se da después del tratamiento. Es más frecuente en estadios tempranos. Se produce por la liberación de antígenos tras la destrucción de la bacteria. El cuadro consiste en fiebre acompañado de malestar general, cefalea, mialgias, y artralgias y empeoramiento transitorio de las lesiones cutáneas. Puede presentarse con disminución de movimientos fetales, desaceleraciones tardías transitorias e inducir actividad uterina y desencadenar un trabajo de parto pretérmino. Se debe manejar con analgésicos, antipiréticos e hidratación, se resuelve espontáneamente en 24 a 48 horas⁽³⁾.

Tratamiento del compañero sexual

Se recomienda administrar el tratamiento para sífilis de duración desconocida con tres dosis de penicilina benzatínica intramuscular de 2'400.000 UI aplicadas cada semana y no hacer pruebas de laboratorio. En caso de alergia se recomienda doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas por 14 días. La captación de los contactos está a cargo de la EPS-E.S.E de la gestante⁽⁶⁾.

Seguimiento

En gestantes con sífilis, el seguimiento serológico se realiza con pruebas no treponémicas cada trimestre, buscando identificar reinfección o falla en el tratamiento. En el posparto debe realizarse a los 3, 6, y 12 meses para documentar la resolución de la infección por disminución en los títulos (de 2 diluciones) o negativización de estos⁽⁶⁾. Por ejemplo, si el tratamiento inició con títulos de 32 dils debería bajar a 8 dils o menos.

Sífilis congénita

La definición de caso en Colombia se modificó a partir de 2014 con la GPC, siendo la misma definición que aparece en el Plan de Intensificación para la Eliminación de la Sífilis Congénita en Colombia publicado en 2014 y, en el Protocolo de vigilancia en Salud Pública desde 2015.

Se considera caso de sífilis congénita cuando cumple al menos uno de los siguientes criterios:

Tabla 2. Definición de caso de sífilis congénita

Producto de la gestación (mortinato o nacido vivo) de madre con SG sin tratamiento o con tratamiento inadecuado para prevenir la SC, sin importar el resultado de la prueba no treponémica (VDRL, RPR) del neonato. Se considera tratamiento adecuado para prevenir la SC, haber recibido al menos una dosis de penicilina benzatínica de 2'400.000 UI Intramuscular (IM) aplicada 30 o más días antes del momento del parto (criterio por nexo epidemiológico) o

Todo producto de la gestación con prueba no treponémica (VDRL, RPR) con títulos cuatro veces mayores que los títulos de la madre al momento del parto, lo que equivale a dos diluciones por encima del título materno o

Todo recién nacido hijo de gestante con diagnóstico de sífilis en el embarazo actual, con una o varias manifestaciones sugestivas de sífilis congénita al examen físico con exámenes paraclínicos sugestivos de sífilis congénita*** o

Todo producto de la gestación con demostración de *Treponema pallidum* por campo oscuro, inmunofluorescencia u otra coloración o procedimiento específico en lesiones, secreciones, placenta, cordón umbilical o en material de autopsia.

Fuente: adaptado de Plan de intensificación para la eliminación de la sífilis congénita en Colombia 2014.

Dentro de las manifestaciones clínicas y paraclínicas sugestivas se encuentran:

- **Clínica sugestiva:** bajo peso, prematuridad, lesiones en palmas y plantas, rash, hepatoesplenomegalia, rágades, rinorrea mucosanguinolenta, hidrops fetal.
- **Hemograma:** anemia, reacción leucemoide (leucocitos $>35.000/\text{mm}^3$), trombocitopenia (plaquetas $<150.000/\text{mm}^3$) no asociado a trastorno hipertensivo gestacional o
- **Imágenes:** radiografía de huesos largos con periostitis, bandas metafisarias u osteocondritis o
- **Líquido cefalorraquídeo (LCR):** VDRL reactivo en cualquier dilución, aumento de proteínas ($>150 \text{ mg/dL}$ en recién nacido [RN] a término; $>170 \text{ mg/dL}$ en RN pretérmino), conteo celular $>25/\text{mm}^3$ a expensas de los linfocitos (meningitis aséptica) sin otra causa que lo explique o
- **Pruebas de función hepática:** aminotransferasas (AST y ALT) elevadas e hiperbilirrubinemia directa (bilirrubina directa o conjugada $>20\%$ de bilirrubina total) o

- **Uroanálisis:** con proteinuria, hematuria, cilindruria.

Tratamiento de la sífilis congénita

En todo recién nacido que cumpla con la definición de caso de sífilis congénita se recomienda el uso de penicilina G cristalina 50.000 UI por kg cada 12 horas por los primeros 7 días de vida y luego 50.000 UI por kg cada 8 horas por 3 días más para completar 10 días.

Todo recién nacido expuesto que no cumpla con criterios de sífilis congénita y cuya madre haya sido tratada adecuadamente se recomienda aplicarle una sola dosis de penicilina benzatínica 50.000 UI/kg como profilaxis. Los CDC de Atlanta, Estados Unidos, recomiendan que los recién nacidos cuya madre tenga una cicatriz serológica y ellos tengan prueba no treponémica reactiva (que se asume por paso transplacentario de anticuerpos maternos), sean tratados también de manera profiláctica con penicilina benzatínica, sino puede hacerse el seguimiento serológico para verificar la negativización de títulos⁽⁶⁾.

Seguimiento

El seguimiento clínico y serológico de los recién nacidos con sífilis congénita se deberá realizar con prueba no treponémica cada 3 meses hasta el año de vida para verificar el descenso de los títulos en dos diluciones hasta la negativiza-

ción o hasta tener títulos persistentemente bajos en al menos dos mediciones separadas utilizando la misma prueba. Si el recién nacido tuvo compromiso del sistema nervioso central, se debe realizar nueva punción lumbar a los 6 meses para verificar la normalización de los parámetros, si hay alguno alterado debe recibir nuevamente tratamiento⁽⁶⁾.

Referencias bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. Atlanta: CDC; 2018.
2. French P. Syphilis. *BMJ*. 2007;334(7587):143-7.
3. Holiller LM, Workowski K. Treatment of sexually transmitted infections in pregnancy. *Clin Perinatal*. 2005;32(3):629-56.
4. Instituto Nacional de Salud. Informe de sífilis gestacional y sífilis congénita, Colombia, año 2017. Bogotá: autor; 2018.
5. Marra C, Ghanem K. Centers for Disease Control and Prevention Syphilis Summit: Difficult clinical and patient management issues. *Sex Trans Dis*. 2018;45(9S):S10-12.
6. Ministerio de Salud y Protección Social y Fondo de Población de las Naciones Unidas. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
7. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de la Sífilis gestacional y Sífilis congénita. Bogotá: autor; 2017.
8. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Internacional para las Migraciones. Plan de intensificación para la eliminación de la sífilis congénita. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017.
9. Pillay A. Centers for Disease Control and Prevention Syphilis Summit—Diagnostics and Laboratory Issues. *Sex Transm Dis*. 2018;45(9S):S13-16.
10. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Unicef. Eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis en las Américas. Washington, DC: OPS; 2016.
11. Peterman T, Cha S. Context-appropriate interventions to prevent syphilis: a narrative review. *Sex Transm Dis*. 2018;45(9S):S65-71.
12. Plotzker R, Murphy R, Stoltey J. Congenital syphilis prevention: strategies, evidence, and future directions. *Sex Transm Dis*. 2018;45(9S):S29-37.

13. Rac M, Revell P, Eppes C. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;2016(4):352-63.
14. Rogozinska E, Kara-Newton L, Zamora JR, Khana KS. On-site test to detect syphilis in pregnancy: a systematic review of test accuracy studies. *BJOG.* 2017;124(5):734-41.
15. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy-a review. *JAMA.* 2019;321(2):188-99.
16. Torrone E, Miller W. Congenital and heterosexual syphilis: still part of the problem. *Sex Transm Dis.* 2018;45(9S):S20-22.
17. Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML, Turlapati P, Temmerman M, Broutet N, Newman LM. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. *Lancet Glob Health.* 2016;4(8):e525-33.