

# Comparación de métodos Serológicos para el diagnóstico de Sífilis: Una realidad Costarricense

Dra. Jessie Orlich\*

Dr. Benjamín Mejía\*\*

Dr. Carlos Zamora\*\*\*

Dr. Joaquín Roberto Solano\*\*\*\*

## RESUMEN

Se analizaron trescientas cuatro muestras de suero procedientes de tres centros de salud del país, para comparar los métodos serológicos VDRL, RPR, FTA-ABS y MHA-TP. Los resultados señalan que el RPR es más sensible y sencillo que el VDRL, y que el FTA-ABS es más sensible aunque no más sencillo que el MHA-TP.

Se recomienda usar el RPR para la detección general de casos, el MHA-TP como prueba confirmatoria en cada centro y el FTA-ABS como métodos de referencia, para aquellos casos en que no concuerden el resultado del RPR, el resultado del MHA-TP y/o los datos clínicos del paciente en estudio.

## INTRODUCCION

Desde que Wasserman describió el primer examen de laboratorio para el diagnóstico de la sífilis en 1906 (17), son muchas las pruebas desarrolladas para detectar reagentes inespecíficas y anticuerpos treponémicos que aparecen en el transcurso de esta enfermedad. Entre ellos, han merecido especial atención y aplicación el "Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL), el Rapid Plasma Reagin (RPR), el Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test (FTA-ABS) y el Microhemagglutination for *Treponema*

*palidum* (MHA-TP). Se ha establecido una polémica internacional comparando separadamente y en conjunto estas y otras pruebas (1.2.3.4.6.8.9.10.11.13.14.15.16). Pareciera que el consenso de los autores indica que el RPR es más ventajoso que el VDRL, mientras que el FTA-ABS supera al MHA-TP en sensibilidad, aunque requiere equipo costoso.

El propósito de esta investigación es el establecer una comparación de métodos ajustada a la realidad costarricense, en donde no siempre hay uniformidad en el tratamiento de las muestras en cuanto a la refrigeración y congelación de las mismas y en donde generalmente los centros de salud refieren la confirmación del diagnóstico preliminar a centros de referencia, a menudo distantes. Lo anterior hace que las muestras sufran importantes cambios en temperatura y demoras considerables entre una prueba y otra. Es importante evaluar los cambios en la sensibilidad de estas pruebas en relación a los estudios mencionados, por pérdida de actividad del anticuerpo ante tales condiciones adversas. Las investigaciones realizadas generalmente reportan un tratamiento óptimo en cuanto a recolección, conservación y procesamiento de los sueros, lo que no necesariamente es lo que sucede en Costa Rica.

## MATERIAL Y METODOS

Se estableció como centro de referencia

\*Directora Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Psiquiátrico.

\*\*Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Psiquiátrico.

\*\*\*Director Laboratorio Clínico, Hospital de Heredia.

\*\*\*\*Director Laboratorio Clínico, Hospital México.

para el FTA-ABS al Laboratorio Clínico del Hospital México y para el MHA-TP el del Hospital Nacional Psiquiátrico. Las muestras provenientes del Centro de Salud Clínica Jorge Volio se recolectaron al azar, haciéndose el VDRL y el RPR de inmediato, refrigerando la muestra y enviándose a los centros de referencia para estudios posteriores, mediante las vías usuales. Las muestras del Hospital Nacional Psiquiátrico se escogieron en base al resultado de un RPR inicial, de modo que hubiera aproximadamente igual número de positivos y negativos. Las muestras del Hospital México se escogieron en base al resultado positivo del FTA-ABS, correspondiente a muestras referidas de todo el país, de resultados anteriores desconocidos. En los centros de referencia, las muestras fueron refrigeradas para el FTA-ABS y congeladas para el MHA-TP, hasta su análisis, que varió de 1 a 8 días.

No se consideró importante al escoger las muestras la edad, sexo o diagnóstico del paciente. Todas las muestras fueron procesadas como análisis de rutina utilizando los siguientes reactivos: VDRL, HYLAND, RPR WESCOTT, FTA-ABS Difeo y MHA-TP Ames CO. No se tomó en cuenta la cuantificación de los resultados para su comparación. Las muestras débilmente reactivas se consideraron como reactivas. Todos los resultados que no concordaron entre sí fueron repetidos con la misma muestra y cuando fue posible con nueva muestra.

Se analizaron los datos clínicos, en los casos de falsa positividad de una de las pruebas confirmatorias con negatividad de las demás, aunque por estar fuera de los objetivos de este trabajo no se buscó la(s) causa(s) de todos los falsos resultados.

Algunas muestras fueron repetidas totalmente como nueva muestra, para estudiar la reproducibilidad de los métodos bajo tales condiciones. Las muestras fueron codificadas y cada prueba realizada por un mismo operador, sin que conociera ningún dato adicional de la muestra.

Los sueros se inactivaron a 56 grados centígrados durante 30 minutos para el VDRL, sin considerarse este calentamiento para las demás pruebas, por no ser significativo (7). Cada análisis se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

## RESULTADOS

La tabla I señala la distribución de la población analizada, según procedencia, edad y sexo. Las tablas II y III anotan los resultados de las pruebas en estudio. Las tablas IV, V y VI analizan los resultados obtenidos, tomando en cuenta los falsos positivos y los falsos negativos.

## DISCUSION

No cabe la menor duda de que estas cuatro pruebas no correlacionan perfectamente entre sí. Tomando en cuenta que el VDRL y el RPR no son inespecíficas para el anticuerpo treponémico, se pueden, sumar al dato de concordancia absoluta en las cuatro pruebas (225 casos) aquellos de concordancia entre pruebas específicas entre sí y pruebas inespecíficas entre sí, elevándose a 242 casos (79.6 por ciento del total) aquellos en que se puede asumir no hay error técnico ni de sensibilidad en las pruebas; es bien sabido que de acuerdo al estadio de la enfermedad, la influencia de tratamiento y la presencia de anticuerpos de otras dolencias pueden dar falsos resultados biológicos, sin que se deba a la técnica en sí (3.6.9.10).

El VDRL de uso más difundido que el RPR, presenta mayores dificultades técnicas y requerimiento de equipo.

La preparación del antígeno es delicada y frecuentemente es causa importante de error en la interpretación. La lectura microscópica es otro inconveniente. Estos factores pueden influir en la baja sensibilidad observada (13,4 por ciento de los resultados falsos) para esta prueba en el presente estudio. Puede ser que correspondan a falsos negativos reales o a sífilis muy temprana o tratada (8). Nuestros resultados muestran valores falsos negativos para VDRL más altos (13,16), semejantes (14) o más bajos (3).

En cuanto al RPR, el porcentaje de falsos resultados fue del 2,3 por ciento, es obvia su sensibilidad bajo nuestras condiciones de trabajo. Son de mayor trascendencia los falsos negativos, por cuanto son pacientes sifilíticos que se pierden. El VDRL no detectó 33 casos (10,8 por ciento), mientras que el RPR no detectó 5 casos (1,6 por ciento), lo que se compara muy favorablemente con otros informes (3,14). Comparativos la opinión de que es recomendable el

RPR sobre el VDRL, tanto por su sensibilidad superior como por la sencillez de su ejecución (13,14). Portnoy (12) ha descrito una modificación para el uso del RPR a gran escala y Herweg et al (5) modifican el método para uso pediátrico y en banco de sangre, usando sangre capilar.

El VDRL ha sido recomendado para evaluar el tratamiento del paciente como excelente (8,9) sin hacer la comparación con el RPR al respecto. Por otra parte otra ventaja indiscutible del VDRL es su bajo costo.

En cuanto a las pruebas para anticuerpos específicos contra el *Treponema pallidum*, el FTA-ABS presentó un 2,9 por ciento de resultados falsos, mientras el MHA-TP presentó un 2,3 por ciento. Esta ventaja del MHA-TP no es real, ya que todos los casos de falsos resultados del FTA-ABS fueron falsos positivos, indica una sensibilidad excesiva del método que es preferible desde el punto de vista clínico porque no se escapan casos sin detectar. La sensibilidad aumentada del FTA-ABS ha sido reportada (2,10), aunque el estudio de Jaffé et al comunica índices de falsa positividad real semejante entre el FTA-ABS y métodos de hemaglutinación microtitulada, en comparación con la hemaglutinación macrotitulada que presentó concordancia absoluta sin falsos resultados (6). A pesar de lo anterior, el FTA-ABS no se recomienda como método de diagnóstico preliminar o "screening", bajo estas condiciones no es más específico (6) ni conveniente (3).

El MHA-TP es menos sensible en sífilis primaria (2,11). En nuestro estudio se presentan cinco casos de falsa negatividad, 1,6 por ciento, lo cual es semejante a otros reportes (2,6,8,16), en donde se ha visto que la concordancia entre el FTA-ABS y el MHA-TP varía de 96 a 99 por ciento. Es importante señalar en tres casos positivos que al repetir la misma muestra fueron negativos, fueron casos consecutivos a un positivo real en la placa de microtitulación. Creemos que lo anterior se debió a un error en la utilización de la micropipeta, que es del tipo de pipeta capilar y no de puntas descartables. Esta puede ser una importante fuente de error en este micrométodo, por lo que recomendamos gran cuidado en el pipeteo y si es posible, el uso de micropipetas descartables.

En el FTA-ABS se observó también negativización de algunas muestras, al igual que en el MHA-TP puede deberse a error técnico como a pérdida de actividad del anticuerpo. El macrométodo para hemaglutinación para anticuerpos treponémicos en todo caso es superior al micrométodo (1,6,8), pero si se tienen los cuidados necesarios, el micrométodo es recomendado como prueba confirmatoria, (6).

Las condiciones propias del medio costarricense no necesariamente incluyen el procesamiento cuidadoso de las muestras con prontitud y bajo condiciones óptimas dentro de una cadena de frío controlada.

Los centros de referencia pueden estar a horas o días de distancia.

La situación de las instituciones de salud no permite ni justifica suplir a cada laboratorio de equipo costoso que requieren ciertas pruebas. Por todo lo anterior, es conveniente incorporar pruebas sencillas y que requieran menos equipo y entrenamiento del personal. Es preferible también tratar de lograr la máxima independencia en cada laboratorio, refiriendo únicamente los casos en que verdaderamente se justifique.

Es nuestra conclusión fundamentada en todo lo expuesto, que deben hacerse esfuerzos para generalizar el uso del RPR en nuestro país, para el tamizaje de pacientes ("screening") en la detección de casos de sífilis.

El MHA-TP se puede tener como método confirmatorio en cada centro de salud, montándose la prueba una o dos veces por semana según el volumen de muestras. En aquellos casos en que los datos clínicos del paciente no concuerden como resultados serológicos, o cuando los resultados del MHA-TP difieren de los del RPR y la clínica observada, en última instancia será el FTA-ABS en los centros de referencia que determinará el diagnóstico.

#### Agradecimientos:

Al doctor Miguel Shadid Chaina por su asistencia técnica en ejecución de los FTA-ABS y al doctor Marcos Bogan Miller por su ayuda en el análisis de los datos.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALESSI E., SCIOCCATI L. TPHA test. Br J Venereal Dis 54: 151-154, 1978.

- 2.- DOWDEN S.J., MILLIAN S.J. Comparisson of the microhemagglutination assay for antibodies to *Treponema pallidum* and the automated fluorescent antibody absorption test. Health Lab Sci 12:20,1975.
- 3.- DYCKMAN J, *et al.* Evaluation of Reagin Screen a new serological test for syphilis. J Clin Microbiol 4: 145, 1976.
- 4.- DYCKMAN J, *et al.* Clinical evaluation of a new screening test for syphilis. Am J Clin Pathol 70:918, 1978.
- 5.- HERWEG J.C. *et al.* Pediatric use of the Rapid Plasma Reagin (Circle) Card Test. Pediatrics 40(3): Part 1, 1967.
- 6.- JAFFE H.W. Hemagglutination tests for syphilis antibodies. Am J Clin Pathol 70: 230, 1978.
- 7.- LARSEN S.A. *et al.* Heated vesrsus unheated sera in a microhemagglutination assay for antibodies to *Treponema pallidum* J Clin Microbiol 8: 468, 1978.
- 8.- LUGER A. Recent developments in the serological diagnosis of syphilis. WHO Document WHO/VDT/RES/ 77. 354, 1977.
- 9.- LUGER A. *et al.* Quantitative evaluation of the FTA-ABS-IgM and VDRL test in treated and untreated syphilis. Br J Venereal Dis 53: 287, 1977.
- 10.- MANIKOWSKA-LESINSKA W. *et al.* Specificity of the FTA-ABS and TPHA tests during pregnancy. Br J Venereal Dis 54: 295, 1978.
- 11.- McFARLANE D.E., ELIAS-JONES T.F. Screening tests for syphilis. Br J Venereal Dis 53: 348, 1977.
- 12.- PORTNOY J. Modifications of the RPR card test for syphilis for use in large scale testing. Am J Clin Pathol 40: 473, 1963.
- 13.- REED E.L. FTA-ABS confirmation of non-treponemal tests (VDRL-RRRC). Presentado en el FTA-ABS test seminar. Maryland State Dept of Public Health, Bureau of Laboratory and NCDC and VDRL. October 22, 1968.
- 14.- REED E.L. Rapid Reagin tests in the Public Health Laboratory RPR Card test. J Conf Publ Health Lab Direct 27: 8, 1969.
- 15.- STANISFER P.D. Serological Diagnosis of syphilis. Laboratory Medicine 1(4), 1970.
- 16.- SUESCUN F. *et al.* Estudio comparativo entre dos pruebas confirmatorias de sífilis el MHA-TP y el FTA-ABS. Analítica 16: 13, 1970.
- 17.- von WASSERMAN A. *et al.* Eine Serodiagnostische reaction bei syphilis. Dtsch Med Wochenschr 32: 745, 1906.

Tabla I

**DISTRIBUCION SEGUN CENTRO DE CONSULTA, EDAD Y SEXO  
DE LAS 304 MUESTRAS ESTUDIADAS**

		No. Casos	%
<b>Centro de Consulta</b>	Hospital Nacional Psiquiátrico	149	49
	Hospital México	92	30
	Clínica Jorge Volio	63	21
<b>Edad</b>	Mayores de 12 años	203	67
	12 años o menos	7	2
	No anotados	94	31
<b>Sexo</b>	Masculino	112	37
	Femenino	172	57
	No anotados	20	7

**Tabla II**  
**RESULTADOS EN NUMEROS ABSOLUTOS Y PORCENTAJE**  
**DE LAS PRUEBAS SEROLOGICAS ESTUDIADAS**

	VDRL	RPR	FTA-Abs	MHA-TP
<b>Positivo</b>	125 ( 41%)	146 ( 48%)	173 ( 57%)	161 ( 53%)
<b>Negativo</b>	179 ( 59%)	158 ( 52%)	131 ( 43%)	143 ( 47%)
<b>Totales</b>	304 (100%)	304 (100%)	304 (100%)	304 (100%)

**Tabla III**  
**CORRELACION DE RESULTADOS ENTRE LAS**  
**CUATRO PRUEBAS EN ESTUDIO**

VDRL	RPR	FTA-ABS	MHA-TP	#casos	%
-	-	-	-	118	38,8
+	+	+	+	107	35,2
-	+	+	+	32	10,5
-	-	+	+	15	4,9
-	-	+	-	8	2,6
+	-	-	-	7	2,3
+	-	+	+	5	1,6
+	+	+	-	4	1,3
-	+	-	-	2	0,7
-	-	-	+	2	0,7
+	+	-	-	2	0,7
+	-	+	-	1	0,3
-	+	+	-	1	0,3
+	-	-	+	0	0,0
-	+	-	+	0	0,0
+	+	-	+	0	0,0
				<b>304</b>	<b>100,0*</b>

\*Porcentaje no suma a 100,0 por redondeo.

**Tabla IV**  
**CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS DE**  
**VDRL, RPR, FTA-ABS y MHA-TP.**  
**ANÁLISIS DE LA TABLA III**

Pruebas Concordantes	#pacientes	%	Interpretación
VDRL/RPR/FTA-ABS/MHA-TP	225	74,0	reactivos o no por sífilis.
VDRL/RPR/FTA	6	2,0	falsos resultados <sup>3</sup> para MHA-TP.
VDRL/RPR/MHA-TP	8	2,6	falsos resultados <sup>3</sup> para FTA.
VDRL/FTA/MHA-TP	7	2,3	falsos resultados <sup>3</sup> para RPR.
RPR/FTA/MHA-TP	39	12,8	falsos resultados <sup>3</sup> para VDRL.
VDRL/RPR y FTA-ABS/MHA-TP	17	5,6	falsos biológicos positivos no específicos o/y casos de sífilis tratada.
VDRL/MHA-TP y RPR/FTA <sup>1</sup>	1	0,3	falsos resultados de VDRL y MHA-TP. Ver nota 1.
VDRL/FTA y RPR/MHA-TP <sup>2</sup>	1	0,3	falsos resultados de VDRL y FTA. Ver nota 2.
<b>Totales</b>	<b>304</b>	<b>100,0*</b>	

\*Porcentajes no suman a 100,0 por redondeo.

Nota 1. Paciente #213, VDRL/MHA-TP negativos, RPR/FTA positivos, RPR reactivo en 8 diluciones. Paciente masculino 46 años, soltero, alcohólico. Se interpretó como caso de sífilis primaria. Control post-tratamiento pendiente.

Nota 2. Paciente #015, VDRL/FTA positivos RPR/MHA-TP negativos. VDRL reactivo débil. Mujer de 17 años, soltera, 2 hijos, psicosis post-parto, sin clínica de lúes. Se interpreta como falso positivo biológico ya que nueva muestra posterior resultó negativa para las cuatro pruebas.

Nota 3. Se asumió que una prueba dio falsos resultados en tanto los otros 3 concordaron, además de los casos anotados en las notas anteriores.

**Tabla V**  
**DETALLE DE FALSOS RESULTADOS**  
**PARA LAS CUATRO PRUEBAS EN ESTUDIO**

Prueba	Falsos Positivos		Falsos Negativos		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
VDRL	8	2.6	33	10.8	41	13.4
RPR	2	0.7	5	1.6	7	2.3
FTA-ABS	9	2.9	0	0.0	9	2.9
MHA-TP	2	0.7	5	1.6	7	2.3

**Tabla VI**  
**REPRODUCIBILIDAD CON LA MISMA MUESTRA**  
**EN ANALISIS EN QUE LOS RESULTADOS INICIALES**  
**NO CONCORDARON ENTRE SÍ**

Prueba	Muestras Repetidas	Muestras con Igual Resultado		% error
		#	%	
VDRL <sup>1</sup>	28	24	86	14
RPR <sup>2</sup>	25	24	96	4
FTA-ABS <sup>3</sup>	26	20	77	23
MHA-TP <sup>4</sup>	21	17	81	19

- 1- Tres muestras se negativizaron, una se positivizó.  
2- Una muestra se negativizó.  
3- Seis casos se negativizaron.  
4- Tres casos se negativizaron, uno se positivizó.