

# Diagnóstico de sífilis: al derecho y al revés

## INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección crónica de transmisión sexual, causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. A pesar de existir un tratamiento eficaz, continúa siendo un importante problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que más de 6 millones de personas se infectan cada año en el mundo <sup>(1)</sup>, y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos reportaron con preocupación, en el 2017, una incidencia de sífilis primaria y secundaria de 9,5 casos por cada 100 000 habitantes, lo que equivale a un incremento del 72,7 % en comparación con el 2013 <sup>(2)</sup>. En Colombia, se estima una prevalencia de sífilis venérea sustancialmente mayor, del 1,25 % <sup>(3)</sup>.

La sífilis no diagnosticada, además de generar complicaciones que pueden ser potencialmente mortales para quien las padece, puede incrementar el riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hasta cinco veces <sup>(4)</sup>; en caso de presentarse en una mujer gestante, tiene una probabilidad hasta del 100 % de transmitirse al feto, lo que

da origen a la sífilis congénita, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatales en el mundo <sup>(5)</sup>, incluida Colombia.

En 2011, la incidencia de sífilis congénita en Colombia alcanzó a ser de 2,9 por cada 1000 nacidos vivos, seguida por una disminución del 50 % que se atribuye, en parte, a un cambio de la definición de sífilis gestacional en la Guía de Práctica Clínica de 2014 <sup>(6)</sup>. Sin embargo, se sabe que hay zonas en el país donde la prevalencia de la enfermedad puede considerarse una de las mayores del mundo, como lo demostró un estudio realizado en el puerto de Buenaventura <sup>(6)</sup>.

Aunque la sífilis fue descrita hace más de 500 años, tanto su diagnóstico como sus diferentes aspectos siguen siendo desafiantes. Dada la imposibilidad de cultivar el *T. pallidum* <sup>(7)</sup>, las pruebas diagnósticas se han apoyado en los exámenes serológicos, que fueron introducidos por Wasserman en 1906 <sup>(8)</sup>. Es clave que el gremio médico tenga una comprensión precisa y actualizada de las diferentes pruebas analíticas existentes, con sus respectivas ventajas y limitaciones, para

contribuir a una mejor detección de la infección en sus diversas fases clínicas y brindar el tratamiento adecuado que evite las complicaciones.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA SÍFILIS

Las pruebas diagnósticas de la sífilis se pueden clasificar en *pruebas directas*, que identifican la presencia del treponema en casos de infección con manifestaciones clínicas, y *pruebas serológicas*, que detectan los anticuerpos generados por la infección causada por este microorganismo (tabla 1). Para una revisión detallada de cada una de las pruebas, se recomienda el trabajo de Unemo, *et al.* <sup>(9)</sup>.

## PRUEBAS DE DETECCIÓN DIRECTA DEL *T. PALLIDUM*

### *Prueba de infectividad en conejos*

La inoculación de las muestras provenientes de pacientes in-

**Tabla 1.** Pruebas diagnósticas en sífilis

|                                      |
|--------------------------------------|
| Aislamiento de <i>T. pallidum</i>    |
| Prueba de infectividad en conejos    |
| Detección directa                    |
| Microscopia de campo oscuro          |
| Tinción de plata                     |
| Inmunofluorescencia DFAT-TP o DFA-TP |
| Inmunohistoquímica                   |
| PCR                                  |
| Pruebas serológicas                  |
| Pruebas no treponémicas              |
| VDRL                                 |
| RPR                                  |
| Pruebas treponémicas                 |
| Prueba rápida                        |
| TPPA / MHA-TPPA / MHA-TP             |
| Electroinmunoensayo                  |
| Quimioluminiscencia                  |
| Inmunoblot                           |
| FTA-Abs                              |

DFA-TP: inmunofluorescencia directa para *T. pallidum*; FTA-Abs: prueba de absorción de anticuerpos antitreponémicos fluorescentes; MHA: microhemaglutinación; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RPR: reagina plasmática rápida; TP: *T. pallidum*; TPPA: prueba de hemaglutinación de *T. pallidum*; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*.

fectados en testículos de conejos de Nueva Zelanda es la única forma de aislamiento de la bacteria y, debido a su complejidad, solo tiene utilidad en estudios científicos<sup>(10)</sup>.

### Microscopia de campo oscuro

Sirve para visualizar las espiroquetas en movimiento. Debido a la labilidad del *T. pallidum*, la lectura debe ser inmediata y el diagnóstico se hace con al menos una espiroqueta móvil. Con

este método no es posible diferenciar el *T. pallidum* de otros treponemas, por lo que su uso no está recomendado en lesiones de la cavidad bucal, que es rica en *T. denticola*. Actualmente, no es considerada como un examen de rutina debido a la necesidad de equipo especializado y a que la sensibilidad de la prueba depende del operador<sup>(9)</sup>.

### Visualización del *T. pallidum* en tejidos fijados o congelados

Las tinciones de impregnación argéntica de Warthin-Starry, de Steiner y de Dieterle han sido utilizadas tradicionalmente para visualizar las espiroquetas presentes en tejidos parafinizados. En ciertos casos, la inmunofluorescencia directa para *T. pallidum* (DFA-TP, por sus siglas en inglés) ha sido de utilidad para detectar treponemas mediante las tinciones de anticuerpos antitreponema conjugados con fluorocromos<sup>(9)</sup>.

La poca sensibilidad y especificidad de la tinción de plata y la complejidad de la inmunofluorescencia hacen que, hoy en día, la inmunohistoquímica sea la técnica más recomendada. En esta se utilizan anticuerpos policlonales antitreponema para la detección del *T. pallidum* en muestras en parafina o congeladas<sup>(11, 12)</sup>; su sensibilidad y su especificidad son mayores<sup>(13)</sup>.

### Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR para *T. pallidum* se puede llevar a cabo en los tejidos fijados o frescos y permite detectar unas cantidades de ADN

menores a las equivalentes a 10 espiroquetas en un espécimen<sup>(9)</sup>. Sin embargo, no existe un kit comercial de PCR para *T. pallidum* y los diferentes laboratorios de investigación desarrollan sus propios métodos para hacer la prueba con fines investigativos<sup>(14)</sup>.

## PRUEBAS DE DETECCIÓN INDIRECTA O SEROLÓGICAS

Las pruebas de detección indirecta o serológicas son el método diagnóstico de mayor utilidad en la sífilis venérea, complementan los métodos diagnósticos directos de la sífilis primaria, son esenciales en el diagnóstico de la sífilis temprana y constituyen el único método para diagnosticar la sífilis latente<sup>(9)</sup>.

### Pruebas no treponémicas

Las pruebas serológicas no treponémicas, como la del Laboratorio de Investigaciones sobre Enfermedades Venéreas (VDRL, por sus siglas en inglés) o la prueba de reagina plasmática rápida (RPR), detectan los anticuerpos dirigidos contra los antígenos lipóidicos. Son útiles en el diagnóstico y el seguimiento de la sífilis y muy sensibles durante las fases secundaria y latente temprana de la enfermedad. Sin embargo, tienen poca sensibilidad en fases muy tempranas (sífilis primaria) o tardías (sífilis terciaria) y pueden presentarse falsos positivos biológicos en el 0,2 % a 0,8 %

de los casos <sup>(9)</sup>. La VDRL y la RPR son pruebas de aglutinación producida por reacciones antígeno-anticuerpo; por tanto, en condiciones clínicas en las que se produzcan grandes concentraciones de anticuerpos, el fenómeno de aglutinación será bloqueado por el efecto prozona (ausencia de reacción inmunitaria cuando hay altas concentraciones de anticuerpos), lo que dará lugar a resultados falsamente negativos.

### Pruebas treponémicas

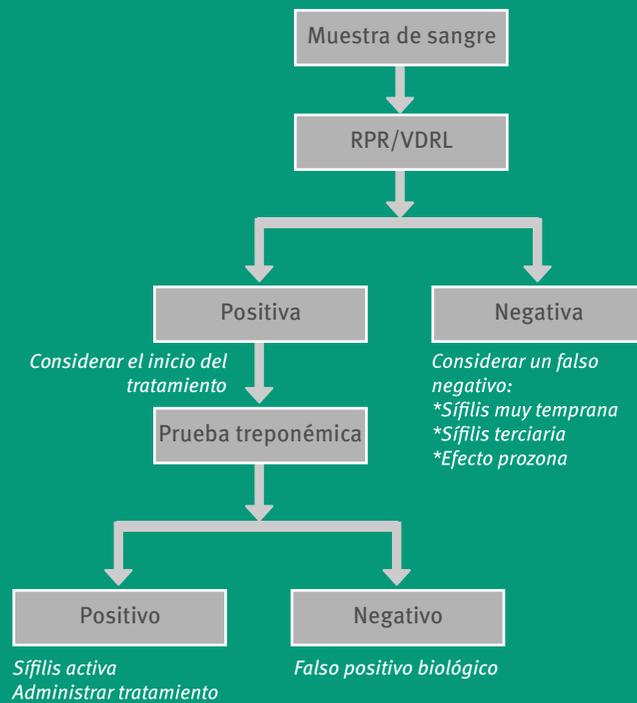
Las pruebas treponémicas permiten detectar anticuerpos IgG

e IgM dirigidos contra los antígenos específicos del treponema y tienen gran especificidad y sensibilidad en todas las fases de la enfermedad; no obstante, su gran limitación es que no pueden diferenciar la enfermedad activa de la antigua.

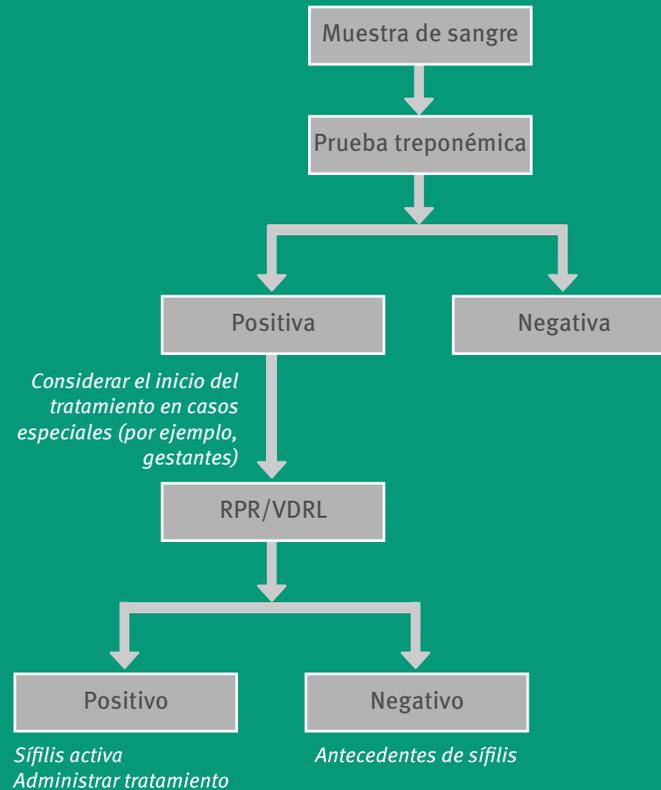
Las pruebas treponémicas incluyen: la prueba de absorción de anticuerpos antitreponémicos fluorescentes (FTA-Abs, por sus siglas en inglés), que actualmente no está recomendada por su complejidad; la prueba de hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA o TPPA, por

sus siglas en inglés), que tiene gran especificidad y sensibilidad que han servido de referencia para evaluar otras pruebas diagnósticas; las pruebas de quimioluminiscencia y los electroinmunoensayos <sup>(15)</sup>, apropiados en laboratorios de alto flujo (como los bancos de sangre); y las pruebas inmunocromatográficas o pruebas rápidas <sup>(16)</sup>.

Debido a su gran sensibilidad (92 %-99 %) y especificidad (95 %-99 %), fácil uso y bajo costo, la OMS recomienda ampliamente el uso de las pruebas rápidas para sífilis en poblacio-



**Figura 1.** Algoritmo tradicional de diagnóstico de la sífilis, donde la primera prueba es la no treponémica, seguida por una treponémica para confirmar la enfermedad. RPR: reagin plasmática rápida; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico inverso de la sífilis, donde la primera prueba es la treponémica (por ejemplo, prueba rápida, quimioluminiscencia) y se requiere de una segunda prueba no treponémica para corroborar si la infección está activa o antigua. RPR: reagína plasmática rápida; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*.

nes especiales, como la de las mujeres gestantes<sup>(47)</sup>. En estas pacientes, las pruebas rápidas proporcionan el resultado en menos de 20 minutos, lo que permite formular el diagnóstico y el tratamiento en el mismo día; esto impacta de manera positiva la disminución de la transmisión materno-infantil de la sífilis.

## ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS

Las pruebas serológicas son las que permanentemente apoyan el diagnóstico clínico, y el uso combinado de la prueba no treponémica y la treponémica debe promoverse siempre. Tradicionalmente, ante la sospecha de sífilis en cualquiera de sus fases, se ordenan pruebas no treponémicas en primera instancia (RPR o VDRL), seguidas de una “prueba confirmatoria” (por ejemplo, prueba

rápida, FTA-Abs, TPPA o quimioluminiscencia), especialmente útil si las diluciones iniciales de la RPR/VDRL son de 1:4 o menores. En este caso, si la prueba treponémica “confirmatoria” es negativa, la prueba treponémica inicial se considera falsamente positiva (figura 1).

En la última década, se han implementado pruebas treponémicas que han promovido el uso de un “algoritmo diagnóstico inverso” (figura 2)<sup>(45)</sup>. Por un lado, las pruebas treponémicas implementadas en clínicas o bancos de sangre, que

permiten el análisis de decenas de sueros al mismo tiempo (por ejemplo, quimioluminiscencia), y, por el otro, las pruebas inmunocromatográficas rápidas, que permiten formular un diagnóstico inmediato y a un muy bajo costo, han motivado a que la primera prueba practicada sea la treponémica y que, en este caso, la “prueba confirmatoria” sea la no treponémica RPR/VDRL.

Tanto el “algoritmo tradicional” como el “algoritmo inverso” son válidos. Cada uno es útil según las circunstancias. Si es un programa de control prenatal, en el cual se busca causar un impacto en la prevención de la transmisión de la sífilis de madre a hijo, se promueve el uso de la prueba rápida. Si esta es positiva, se trata a la madre y, además, se le ordena la prueba no treponémica. Si es un banco de sangre o una clínica con disponibilidad de un equipo de “alto gasto”, como el de la quimioluminiscencia, posiblemente se utilice también un algoritmo inverso. Si, por el contrario, en otras circunstancias, hay un buen uso de las serologías RPR/VDRL, con un control de calidad adecuado y una entrega ágil, el algoritmo tradicional es completamente aceptado, teniendo en cuenta que se debe complementar con la prueba treponémica. Lo importante es el entendimiento de las fortalezas y de las debilidades de los dos tipos de pruebas serológicas, de lo importante de su complementariedad y de la definición de “prueba confirmatoria”, pues varía de acuerdo con el algoritmo utilizado.

El tener estos conceptos presentes y la claridad sobre el tipo de pruebas disponibles ayuda a ser un mejor médico en lo que refiere al diagnóstico, tratamiento, control y prevención de la sífilis.

**Adriana R. Cruz**

CENTRO DERMATOLÓGICO DE CALI;  
INVESTIGADORA ASOCIADA, CENTRO  
INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E  
INVESTIGACIONES MÉDICAS, CIDEIM,  
CALI, COLOMBIA

## REFERENCIAS

- Newman L, Rowley J, van der Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, *et al.* Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
- Korenromp E, Ríos C, Sabogal AL, Caicedo S, Cuéllar D, Cárdenas I, *et al.* Prevalence and incidence estimates for syphilis, chlamydia, gonorrhea, and congenital syphilis in Colombia, 1995-2016. *Rev Panam Salud Pública.* 2018;42:e118. doi: 10.26633/RPSP.2018.118.
- Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis.* 2007;44(9):1222-8. doi: 10.1086/513427.
- Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML, Turlapati P, Temmerman M, Broutet N, *et al.* Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: A health systems modelling study. *Lancet Glob Health.* 2016;4(8):e525-33. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30135-8.
- Cruz AR, Castrillón MA, Minotta AY, Rubiano LC, Castañón MC, Salazar JC. Gestational and congenital syphilis epidemic in the Colombian Pacific Coast. *Sex Transmitted Dis.* 2013;40(10):813-8. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000020.
- Radolf JD, Hazlett KR, Lukehart SA. Pathogenesis of syphilis. Pathogenic treponemes: Cellular and molecular biology. Norfolk, Reino Unido: Caister Academic Press; 2006. p. 197-236.
- Bialynicki-Birula R. The 100<sup>th</sup> anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol.* 2008;26(1):79-88. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.020.
- Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R (editores). Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Génova, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en: <https://bit.ly/2Pjs7cN>.
- Lukehart SA, Marra CM. Isolation and laboratory maintenance of *Treponema pallidum*. *Curr Protoc Microbiol.* 2007; Chapter 12: Unit 12A.1. doi: 10.1002/9780471729259.mc12a0157.
- Cruz AR, Ramirez LG, Zuluaga AV, Pillay A, Abreu C, Valencia CA, *et al.* Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients: two immunologically distinct compartments. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1717. doi: 10.1371/journal.pntd.0001717.
- Trujillo R, Cervantes J, Hawley KL, Cruz AR, Babapoor S, Murphy M, *et al.* Inflammation and immune evasion coexist in *Treponema pallidum*-infected skin. *JAAD Case Rep.* 2018;4(5):462-4. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.03.011.
- Hoang MP, High WA, Molberg KH. Secondary syphilis: A histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol.* 2004;31(9):595-9.
- Cruz AR, Pillay A, Zuluaga AV, Ramirez LG, Duque JE, Aristizabal GE, *et al.* Secondary syphilis in Cali, Colombia: New concepts in disease pathogenesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(5):e690. doi: 10.1371/journal.pntd.0000690.
- Hoover KW, Radolf JD. Serodiagnosis of syphilis in the recombinant era: reversal of fortune. *J Infect Dis.* 2011;204(9):1295-6. doi: 10.1093/infdis/jir528.
- Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Trans Infect.* 2006;82 Suppl 5:v1-6.
- Mabey DC, Sollis KA, Kelly HA, Benzaken AS, Bitarakwate E, Chungalucha J, *et al.* Point-of-care tests to strengthen health systems and save newborn lives: the case of syphilis. *PLoS Med.* 2012;9(6):e1001233. doi: 10.1371/journal.pmed.1001233.