

Sensibilidad y especificidad de dos pruebas treponémicas para el diagnóstico serológico de la sífilis

S. García Cisneros, M. Olamendi Portugal, A. Méndez Herrera, M. Velásquez Meza, C. Portugal García, S. Bahena Reyes, V. Guerrero Lemus, M. A. Sánchez Alemán, C. J. Conde González

Sensitivity and specificity of two treponemic tests for serologic diagnosis of syphilis

Fecha de aceptación: febrero 2008

Resumen

Antecedentes. Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un importante problema de salud pública. Se contagian principalmente por contacto sexual, pero algunas también pueden transmitirse de madre a hijo, ocasionando graves consecuencias. Tal es el caso de la sífilis, una de las ITS que se diagnostican más fácilmente; el agente causal es el *Treponema pallidum*.

Objetivo. El propósito de este trabajo es calcular la sensibilidad, la especificidad, así como los valores predictivos positivo y negativo de las pruebas para diagnóstico de sífilis en suero, *Serodia TP-PA*[®] y *Determine Syphilis TP*[®].

Material y métodos. La prueba rápida tira inmunocromatográfica *Determine Syphilis TP*[®] y la prueba de *Serodia TP-PA*[®] se evaluaron con 926 muestras de la Encuesta Nacional de Salud 2000 comparadas con la prueba *FTA-ABS*[®], estándar de oro.

Resultados. Las pruebas de *Determine* y *Serodia* obtuvieron: una *sensibilidad* de 100% y 97.4%; una *especificidad* de 98.5% y 99.6%, un *valor predictivo positivo* de 98.1% y 99.5%; así como un *valor predictivo negativo* de 100% y 97.9%, respectivamente.

Conclusión. Ambas pruebas diagnósticas mostraron un buen desempeño. En particular, la prueba rápida *Determine Syphilis TP*[®] es un ensayo treponémico lo suficientemente sensible y específico para ser útil como prueba de tamizaje, puede ser para el paciente en bancos de sangre, hospitales, en los centros de salud e inclusive en proyectos de investigación para el diagnóstico rápido de sífilis en suero.

Palabras clave: sífilis, sensibilidad, especificidad, *Determine TP*, *Serodia*, *FTA-ABS*[®].

Abstract

Objective. To calculate sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of a rapid test (*Determine Syphilis TP*[®]) and a passive agglutination test (*Serodia TP-PA*[®]) for syphilis diagnosis in serum samples.

Methods. Both, rapid test and passive agglutination test were evaluated with 926 samples from the National Health Survey 2000. An immunofluorescence test (*FTA-ABS*[®]) was employed as gold standard.

Results. The rapid test had 100% sensitivity and the passive agglutination test 97.4%, they showed 98.4% and 99.6% of specificity, 98.1% and 99.5% positive predictive value and 100% and 97.9% negative predictive value, respectively.

Conclusions. The tests evaluated had a good performance. Particularly, for the rapid test which is a treponemic assay, the sensitivity and specificity were satisfactory for syphilis diagnosis. The rapid test is a good option to hospitals, health clinics, blood donation facilities and research protocols at the field because it is easy and quick to perform syphilis diagnosis in serum samples.

Keywords: Syphilis, sensitivity, specificity, *Determine TP*, *FTA-ABS*[®].

Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un problema importante de salud pública.^{1,2} En su mayoría, la transmisión de éstas es por contacto sexual, pero también puede haber contagio de la madre al feto o al recién nacido (transmisión congénita o perinatal), lo que ocasiona severas consecuencias al producto.^{3,4} La sífilis es una de las ITS más frecuentes, que se transmite congénitamente. El agente causal es la bacteria *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*. La sífilis es una infección sistémica, de evolución crónica y distribución mundial.^{5,6}

La sífilis congénita, se debe prevenir. Puede provocar lesiones en el feto, recién nacido, lactante, incluso al adolescente y al adulto joven. El *T. pallidum* se disemina prácticamente en todos los órganos y sistemas del feto, dando como resultado la muerte del producto, por lo que es frecuente el aborto.⁷ Es importante mencionar que esta transmisión depende de la duración de la infección en la madre, el número de embarazos previos y del tratamiento que se le haya administrado. La sífilis congénita se clasifica en: sífilis prenatal sintomática reciente (se manifiesta desde recién nacido hasta los dos años de edad); y en sífilis prenatal sintomática tardía (se manifiesta después de los dos años de edad y raramente después de los 30 años); a su vez, cada una de ellas puede ser asintomática.⁸

En México, la Dirección General de Epidemiología (DGE) reportó para el año 2005 un total de 2,212 casos de sífilis adquirida y 91 casos de sífilis congénita.⁹ Sin embargo, un estudio realizado en usuarias de los servicios de ginecología y planificación familiar del Hospital Juárez de la Ciudad de México (450 mujeres) y del Hospital Civil de Cuernavaca (389) registró frecuencias de anticuerpos treponémicos de 1.1% y 2.5%, respectivamente,¹⁰ lo cual sugiere que la prevalencia de sífilis en mujeres de nivel socioeconómico bajo en el transcurso de la gestación, puede ser mayor a la esperada, que existe una frecuencia de sífilis congénita superior a la informada (lo cual se constata) con los resultados de otro estudio en Cuernavaca.¹¹

La detección serológica de los anticuerpos específicos contra *T. pallidum* es de particular importancia en el diagnóstico de la sífilis y se puede realizar con dos tipos de pruebas: **1)** métodos no treponémicos o no específicos como *VDRL látex* (*venereal disease research laboratory*), y **2)** pruebas treponémicas o específicas, como *FTA-ABS*[®] (absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes), ambas existentes en el mercado.^{12,13}

El objetivo de este trabajo es calcular la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas

Serodía TP-PA[®] (Fujirebio, Japón) y *Determine Syphilis TP*[®] (Abbott Laboratories, EUA), comparadas con *FTA-ABS*[®] (*Pasteur Diagnostics, Francia*), como estándar¹⁴ de oro; posterior al empleo de ELISA de *CAPTIA*[®] (Trinity Biotech, Irlanda del Norte) como prueba de tamizaje.^{15,16}

Material y métodos

Las muestras de suero usadas en este estudio se colectaron durante los años 1999 y 2000 de los diferentes estados de la República Mexicana a partir de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000). Los sueros se obtuvieron de la siguiente manera: las muestras de sangre se centrifugaron 20 minutos a 2,500 rpm, se colectó el suero en crioviales y se congelaron alícuotas de 1 ml en cámaras de nitrógeno líquido hasta su procesamiento, a una temperatura de -150° C. El presente trabajo se realizó entre agosto de 2001 y mayo de 2003. Los sueros se sometieron a una prueba de tamizaje, ELISA de *CAPTIA*[®] ensayo específico para detección de anticuerpos IgG contra *T. pallidum*, la cual nos permite conocer un índice de anticuerpos contra la espiroqueta de cada paciente positivo. Posteriormente se realizaron pruebas treponémicas confirmatorias en todas las muestras con resultado positivo (índice de anticuerpos por ELISA ≥ 1.12) y en aquellas con índices de anticuerpos cerca del punto de corte o en zona gris (índice de anticuerpos de 0.9 a 1.1); se consideraron como negativos los sueros con un valor de índice de anticuerpos ≤ 0.8 . Las pruebas específicas utilizadas que permiten la detección de anticuerpos frente a los antígenos del *T. pallidum* fueron tres: *Determine Syphilis TP*[®] ensayo inmunocromatográfico, *Serodía TP-PA*[®] prueba de aglutinación pasiva de partículas de gelatina y *FTA-ABS*[®], inmunofluorescencia indirecta como prueba confirmatoria y estándar de oro. Por otra parte, para las muestras confirmadas como positivas se realizó la prueba de *VDRL-látex*[®], prueba no treponémica que emplea antígeno cardiolipídico asociado a látex, estable y listo para usarse, que nos permite observar una microaglutinación para la detección cualitativa y cuantitativa de sífilis y conocer si la enfermedad se encuentra resuelta, activa o latente con base en el resultado de su titulación. Se procesó también el 2% de muestras negativas con las pruebas en evaluación y la prueba de *VDRL-látex*[®], muestras representativas del total de las negativas con muestras ELISA de *CAPTIA*[®], para su confirmación como verdaderas negativas. Cada una de las pruebas descritas se desarrolló bajo las

condiciones específicas de cada casa comercial. Cabe mencionar que, para un mejor manejo de las muestras, la prueba de tamizaje se realizó de forma semiautomatizada con ayuda del equipo brazo de robot TECAN (Génesis RMP 100, Suiza), para lograr una mejor calidad en el procesamiento de los sueros.

Los cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las pruebas *Serodia* y *Determine* se realizaron según lo descrito por H. C. Sox.¹⁷

Resultados

Las muestras analizadas para sífilis con la prueba de tamizaje ELISA de *CAPTIA*® fueron 12,011 sueros,

de los cuales 727 eran positivos y 199 estuvieron en zona gris, lo que suma un total de 926 muestras, de éstas, 420 se confirmaron como positivas y 506 se clasificaron como negativas mediante *FTA-ABS*®. Estos resultados, así como los que se obtuvieron en la prueba de *VDRL-látex*® de las 420 muestras positivas se describen en la figura 1. Los resultados de los cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN comparados con el estándar de oro de las pruebas de *Determine Syphilis TP*® y *Serodia TP-PA*® se consignan en el cuadro 1, donde se observa que la prueba rápida *Determine Syphilis TP*® obtuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 98.4%. Es importante recalcar que 100% de las muestras con resultados positivos en la prueba de *FTA-ABS*® también tuvieron resultados positivos por *Determine Syphilis TP*®.

Figura 1
Resultados de las muestras por pruebas

| | | | | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| Total ELISA 12,011 muestras de la ENSA 2000 | 926 positivas y zona gris | <i>FTA-ABS</i> ® 420 positivas | <i>Serodia</i> ® Verdadero (+) 409 Falsos (-) 11 | <i>Determine</i> ® Verdaderos (+) 420 Falsos (-) 0 | <i>VDRL-látex</i> ® 70 negativas 350 positivas de las cuales: 297 con títulos 1:1 hasta 1:4 53 con títulos 1:8 hasta 1:6 |
| | | 506 negativas | Verdaderos (-) 504 Falsos (+) 2 | Verdaderos (-) 498 Falsos (+) 8 | |

Cuadro 1
Sensibilidad y especificidad de *Serodia*® y *Determine*®

| <i>FTA-ABS</i> ® Prueba de referencia | <i>Serodia</i> ® | <i>Determine</i> ® |
|--|------------------|--------------------|
| Sensibilidad $a/(a+c)$ | 97.38% | 100% |
| Especificidad $d/(b+d)$ | 99.60% | 98.41% |
| Valor predictivo positivo $a/(a+b)$ | 99.51% | 98.13% |
| Valor predictivo negativo $d/(c+d)$ | 97.86% | 100% |

Donde:

- a = prueba desarrollada positiva y estándar de oro positivo,
- b = prueba desarrollada positiva y estándar de oro negativo,
- c = prueba desarrollada negativa y estándar de oro positivo y
- d = prueba desarrollada negativa y estándar de oro negativo.

Del total de muestras negativas por la prueba de tamizaje ELISA de *CAPTIA*[®] (11,085) se tomaron al azar 221, que corresponde a 2% de ellas, para confirmar su resultado negativo; esto por si se hubiera perdido alguna muestra positiva con resultado falso negativo. Los resultados de estas 221 muestras fueron negativos en las pruebas de *Serodia*[®], *Determine*[®] y *VDRL-látex*[®], no se encontró ningún resultado falso negativo por la prueba de ELISA. Las 506 muestras que se clasificaron como negativas por *FTA-ABS*[®] se sumaron a las 11,085 muestras negativas por la prueba de ELISA de *CAPTIA*[®], lo que da como resultado final un total de 11,591 muestras negativas y 420 confirmadas como positivas para sífilis. En nuestra población de estudio ENSA 2000, población general, la prevalencia global observada fue de 3.5%.¹⁸

Discusión

La necesidad de ofrecer al paciente pruebas de diagnóstico serológico para sífilis más rápidas y cómodas, suficientemente sensibles y específicas, obliga a la confirmación de que éstas cumplan con dichos requisitos con la mejor calidad posible. La ventaja de las pruebas rápidas para sífilis, como la tira inmunocromatográfica *Determine Syphilis TP*[®], es que el resultado se conoce en poco tiempo, pues "a mayor rapidez y precisión en la entrega de resultados, el especialista podrá diagnosticar con mayor calidad"¹⁹ un padecimiento, dar el tratamiento adecuado y a tiempo. La tira rápida es de manejo fácil, no requiere refrigeración, se puede utilizar tanto en la cama de hospital como en clínicas rurales, lo que se traduce en comodidad para el analista y el paciente.²⁰ De aquí la importancia de que existan en el mercado este tipo de pruebas, que ofrecen sensibilidad y especificidad razonables. Los resultados son claros aun para el paciente. *Determine Syphilis TP*[®] puede ser útil como prueba de tamizaje —según los datos obtenidos en este estudio— porque detecta tanto una sífilis latente como una activa e incluso tratada.

Es importante la capacidad que esta prueba muestra a través de este estudio: a sensibilidad (100%), especificidad (98.4%), así como un valor predictivo positivo de 98.1% y un valor predictivo negativo de 100%. Otro dato interesante es que, aun cuando en este estudio no se realizó así, esta prueba se puede llevar a cabo de manera más sencilla y rápida

si se toma una gota de sangre directamente de un pinchazo en el dedo del paciente, es decir, se puede utilizar con sangre completa, y seguir la metodología descrita en el inserto del ensayo, para después de 15 minutos leer la tirilla y obtener el resultado.

Considerando que esta prueba es una buena alternativa para el diagnóstico de sífilis, (enfermedad fácilmente tratable si se diagnostica en forma oportuna), puesto que sigue siendo un problema de salud pública en nuestro país. "La falla en el diagnóstico de sífilis se debe a la deserción del paciente al ser referido(a) para estudios de laboratorio, que implica casi siempre pérdida de tiempo y un costo extra".¹¹ Esta prueba también es útil en bancos de sangre y en investigación durante el trabajo de campo. En cuanto a los resultados observados en la figura 1, recordemos que la *VDRL-látex*[®] puede dar resultados negativos después de un año de recibir el tratamiento y resultados de pruebas treponémicas positivos, que indican la presencia de esta enfermedad en alguna etapa de la vida del paciente, aun cuando algunas personas por muchos años permanecen reactivos débiles con títulos de 1:2 y 1:4.²¹

Es importante aclarar que a las muestras con resultados negativos en la prueba de tamizaje para sífilis no se les hizo la prueba de *FTA-ABS*[®] porque habría sido un gasto injustificado. Cabe mencionar que recientemente se evaluaron e introdujeron al mercado pruebas de inmunoensayo enzimático, como la *CAPTIA*[®] *Syphilis*[®] (*T. pallidum*)-G (EIA de captura anticadena pesada), cuya utilidad se demuestra mediante el diagnóstico de sífilis en laboratorios de países desarrollados. Otra prueba es BioElisa *Syphilis*[®],²² con la misma finalidad. Una ventaja de estos ensayos es que son susceptibles de automatizarse y confiables, por lo que pueden ser herramientas importantes para la investigación en salud pública, como lo fue en este estudio ELISA de *CAPTIA*[®] *Syphilis*[®] (*T. pallidum*)-G.¹⁵

Con respecto a los resultados de la prueba de *Serodia TP-PA*[®] observados en este estudio, podemos mencionar que es una alternativa apropiada para el diagnóstico de sífilis en suero,¹⁵ que incluso se utiliza como prueba estándar al igual que la *TP-HA*[®] (*Serodia*, Fujirebio, Inc., Tokio) en algunos estudios,²³ la cual requiere un equipo de laboratorio básico, a diferencia de la prueba rápida aquí estudiada. Sin embargo, las pruebas de *Determine TP*[®] así como la de *Serodia TP-PA*[®] no diferencian entre casos de sífilis latente, activa y curada.²⁴

Agradecimientos

Reconocemos plenamente la valiosa labor y gran esfuerzo del grupo coordinador de la ENSA 2000 y de todo el personal de campo que levantó la infor-

mación de la encuesta. Asimismo, a la población participante por su disposición para colaborar de manera desinteresada en esta tarea de la Secretaría de Salud.

Bibliografía

1. Van Dam, J, G Dallabetta y P Piot, "Prevention and control of sexually transmitted diseases in developing countries", en KK Holmes, F Sparling, PA Mardh *et al.*, (eds.), *Sexually transmitted diseases*, 3ª ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1999, 1381-1390.
2. Rahman, M, A Alam K Nessa *et al.*, "Etiology of Sexually Transmitted Infections among Street-Based Female Sex Workers in Dhaka, Bangladesh", *J Clin. Microbiol.* 2000; 38: 1244-1246.
3. Radolf, DJ, PJ Sánchez, KF Schulz y K Murphy, "Congenital syphilis", en KK Holmes, F Sparling, PA Mardh *et al.*, (eds.), *Sexually transmitted diseases*, 3ª ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1999: 1165-1189.
4. *Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. Recommendations and Reports*, CDC MMWR, 1993; 47 (RR-1): 1-118.
5. Stamm, VL, "Biology of *Treponema pallidum*", en KK Holmes, F Sparling, PA Mardh *et al.*, (eds.), *Sexually transmitted diseases*, 3ª ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1999, 467-472.
6. Calderón, JE y B Anzúrez L, "Sífilis", en Calderón JE, (ed.), *Conceptos clínicos de infectología*, 7ª ed., Méndez Cervantes Editores, México, 1980: 57-71.
7. Calderón, JE, F Solórzano S y E Nasrallah R, "Sífilis prenatal y posnatal reciente asintomática", en Calderón J E, JL Arredondo G, S Karchmer K y E Nasrallah R, (eds.), *Infectología perinatal*, 1ª ed., Trillas, México, 1991: 64-75.
8. Conde, GC y E Calderón J, "Diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones de transmisión sexual", en Calderón JE *et al.*, (eds.), *Conceptos clínicos de infectología*, 12ª ed., Méndez Cervantes Editores, México, 2003, 353-366.
9. Reporte del informe Epidemiológico de morbilidad 2005 (versión ejecutiva), mayo 2006, Secretaría de Salud, México. Disponible en: www.dgepi.salud.gob.mx
10. Zamilpa, ML, L Rivera R, P Hernández N y C Conde G, "Prevalencia y factores asociados de sífilis y herpes genital en un grupo de población general femenina", Resumen del XIX Congreso Nacional de Infectología, Monterrey, NL, México, *Rev. Enf. Infec. y Microbiol.* 1994; 14: 267.
11. Juárez, FL, L Meléndez B y C Conde G, "Hallazgo de sífilis a término del embarazo en mujeres de Cuernavaca, Mor.", *Rev. Invest. Clin.* 2001; 153: 375-377. Carta al editor.
12. Ebel, A, L Vanneste, M Cardinaels *et al.*, "Validation of the INNO-LIA Syphilis Kit as a Confirmatory Assay for *Treponema pallidum* Antibodies", *J Clin. Microbiol.* 2000; 38: 215-219.
13. Marangoni, A, V Sambri, E Storni *et al.*, "Treponema pallidum Surface Immunofluorescence. Assay for Serologic Diagnosis of Syphilis", *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 417-421.
14. Young, H, "Syphilis. Serology", *Dermatol. Clin.* 1998; 16: 691-698.
15. Pope, V, MB Fears, WE Morrill *et al.*, "Comparison of the Serodia *Treponema pallidum* Particle Agglutination, Captia Syphilis-G, and Spiro Tek Reagin II. Tests with Standard Test Techniques for Diagnosis of Syphilis", *J Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2543-2545.
16. Halling, VW, MF Jones, JE Bestrom *et al.*, "Clinical Comparison of the *Treponema pallidum* CAPTIA Syphilis-G Enzyme Immunoassay with the Fluorescent *Treponema* Antibody Absorption Immunoglobulin G Assay for Syphilis Testing", *J Clin. Microbiol.* 1999; 37: 3233-3234.
17. Sox, HC, "Probability theory in the use of diagnostic tests. An introduction to critical study of the literature", *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 60-66.
18. Conde, GC, JL Valdespino, L Juárez F *et al.*, "Prevalencia de anticuerpos treponémicos y características sociodemográficas de la población mexicana adulta en el año 2000", *Salud Pub. Mex.* 2007; 49 (supl .3): 412-420.
19. Miravalles, E, "Vamos a centrarnos en aspectos de certificación, acreditación y formación", diariomedico.com.mx, 2004.
20. Juárez, FL y CConde G, "Field and laboratory evaluation of a new reagent for syphilis diagnosis", resumen de las memorias del 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, abril de 2000.
21. Conde, GC, "Enfermedades de transmisión sexual", Programa de Actualización Continua en Infectología, Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC, México, 1999, 10-15.
22. Ebel, A, L Bachelart y M Alonso, "Evaluation of a new competitive immunoassay (BioElisa Syphilis) for screening for *Treponema pallidum* antibodies at various stages of syphilis", *J Clin. Microbiol.* 1998; 36: 358-3611.
23. Herring, AJ, RC Ballard, V Pope *et al.*, "A multi-centre evaluation of nine rapid, point of care syphilis test using archived sera", *Sex. Transm. Infect.* 2006; 82 (supl. v): v7-v12.
24. Juárez, FL, F Uribe S, S García C, M Olamendi P y C Conde G, "Evaluation of a rapid strip and a particle agglutination tests for syphilis diagnosis", *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 59: 123-126.