

¿Qué hay de nuevo en sífilis?



Santiago Estrada M.D.
Especialista en Microbiología y Parasitología Médicas
Laboratorio Clínico VID
sestrada@vid.org.co
Medellín - Colombia

La palabra *Estadio* no está registrada en el Diccionario. La entrada que se muestra a continuación podría estar relacionada:

- **estadio**

estadio

Del lat. *stadiūm*, y este del gr. στάδιον *stádion*.

1. m. Recinto con grandes dimensiones con graderías para los espectadores, destinado a competiciones deportivas.
2. m. Período o fase de un proceso. *Las negociaciones están en un estadio muy inicial. La enfermedad se encuentra en un estadio avanzado.*
3. m. En las antiguas Grecia y Roma, medida de longitud de 125 pasos geométricos, equivalente a 185 m, aproximadamente.
4. m. En las antiguas Grecia y Roma, recinto destinado a las carreras y a la lucha, cuya longitud es de un **estadio**.
5. m. *Med.* Período, especialmente uno de los tres que se observan en cada acceso de fiebre intermitente.

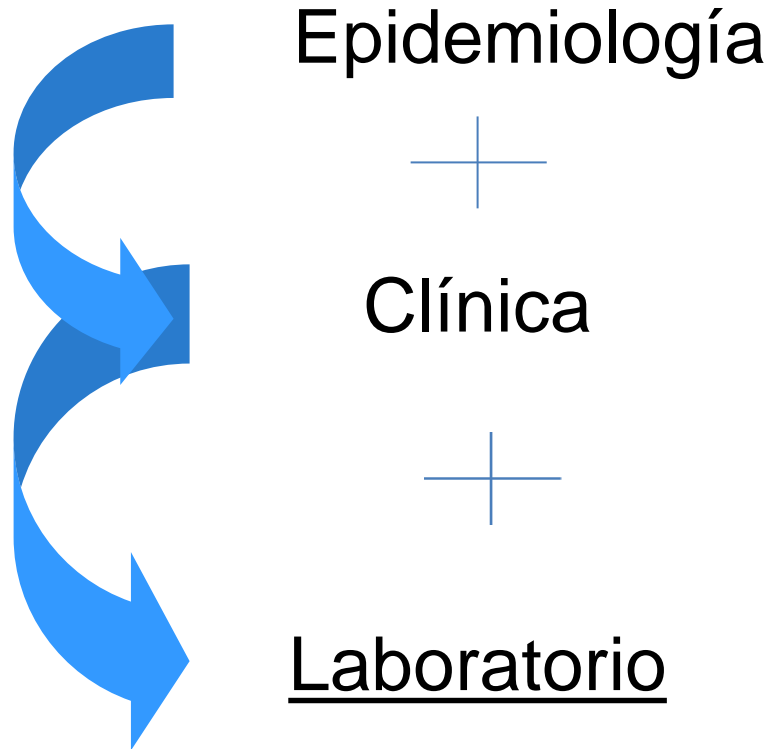
Sífilis

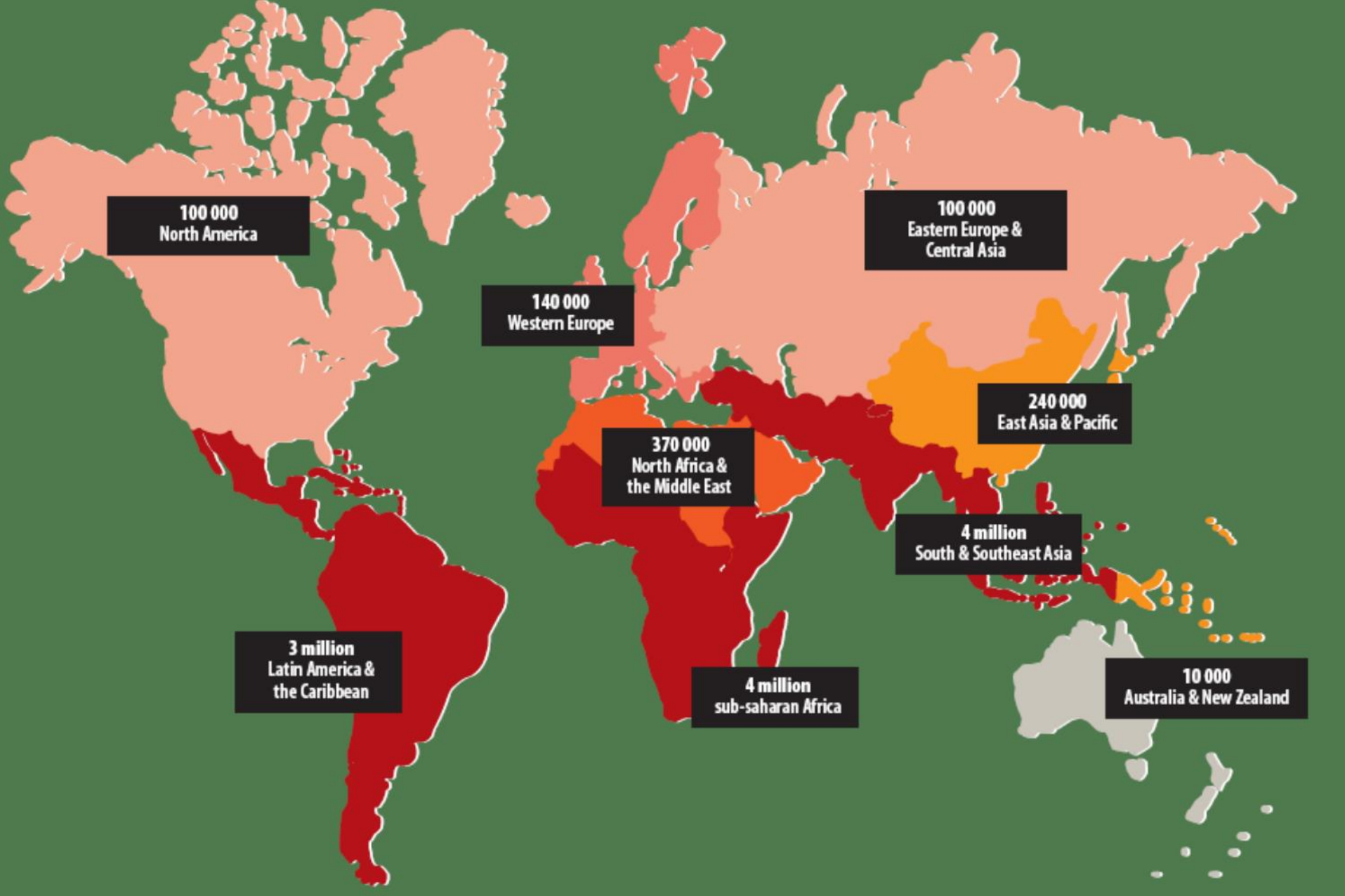
Definición:

Es una enfermedad infecto-contagiosa, producida por *Treponema pallidum*, de transmisión predominantemente sexual, curable, que si no se trata, puede dar compromiso multisistémico, definido por diferentes estadios clínicos y evolución variable en el tiempo .



Diagnóstico de la sífilis





Epidemiología de la sífilis

12 millones de casos nuevos de sífilis en adultos en el mundo cada año :

- 4 millones de casos en África Sub-Saharan
 - 4 millones en el sur y sur oriente de Asia
 - 3 millones en Latinoamérica
-

Reflejo: tasas altas de sífilis congénita

Boletín WHO 2012
Sex Transm Infect 2006



Estadios clínicos de la sífilis

-
- Sífilis, primaria

 - Sífilis, secundaria

 - Sífilis, latente

 - Sífilis, latente temprana

 - Sífilis, latente tardía

 - Sífilis, latente de duración desconocida

 - Neurosífilis

 - Sífilis tardía, con manifestaciones clínicas diferentes de neurosífilis (tardía benigna y sífilis cardiovascular)

 - Sífilis, congénita
-

CDC, Definición de caso. 1996



Diagnóstico de la sífilis

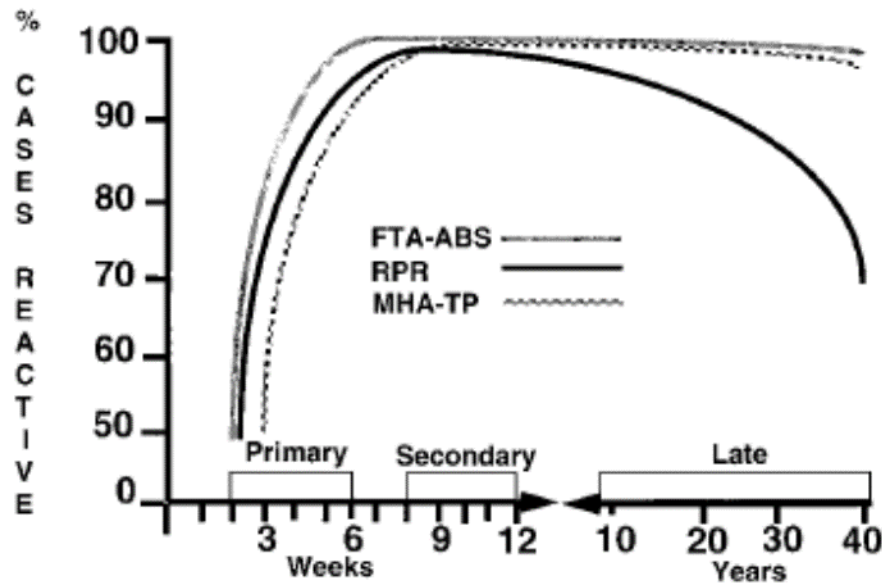


FIG. 3. For the majority of patients, the RPR card test and FTA-ABS test become reactive within 1 week after the primary chancre appears. The MHA-TP test becomes reactive somewhat later. Although shown here as distinct stages, primary and secondary symptoms may overlap, with secondary rash appearing before the primary chancre has resolved.

“El diagnóstico de la sífilis es muy sencillo, lo difícil es tenerlo en mente”.

Alfred Fournier



Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de sífilis

Examen microscópico directo.

Pruebas no treponémicas.

Pruebas treponémicas.

Detección directa de antígenos.



Uso de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de sífilis

Examen microscópico directo:

Campo oscuro, IFD

se recomiendan cuando hay lesiones presentes.

-Se consideran confirmatorias de sífilis.



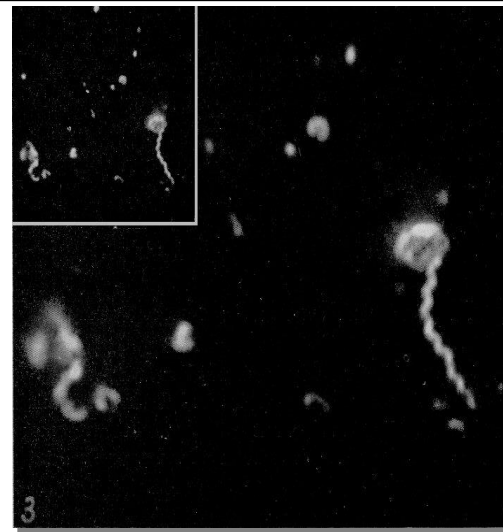
Uso de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico la sífilis

Examen microscópico directo: campo oscuro

Informe del resultado:

“Se observó *T pallidum* con forma y movimiento característicos”

- Sensibilidad 80%



Uso de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico la sífilis

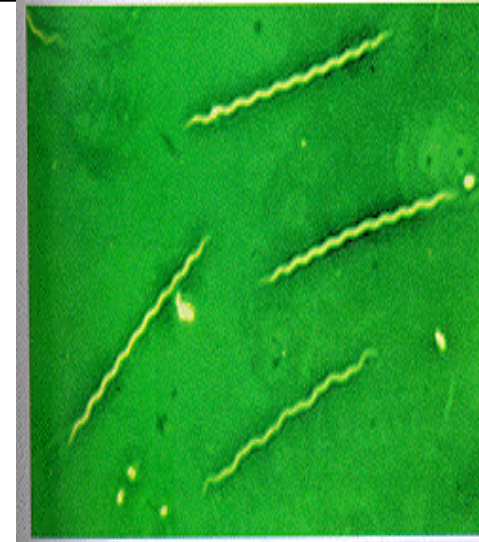
Examen microscópico directo:

Inmunofluorescencia directa (IFD)

Informe del resultado:

“Se observó por IFD treponemas inmunologicamente específicos para *T pallidum*”

- Sensibilidad 100%



Pruebas no treponémicas

Utilizan antígenos no treponémicos

Características	RPR	VDRL
Sensibilidad	86-100%	78-100%
Especificidad	93-95%	98-100%
Facilidad de usar	Fácil	Fácil
Equipo	Rotador	Microscopio de luz
Entrenamiento	Mínimo	Mínimo
Comentarios	La mayoría de los reactivos requieren refrigeración	Los reactivos requieren refrigeración



Pruebas no treponémicas

Utilizan antígenos no treponémicos

Pruebas no treponémicas:

VDRL, RPR, USR

Usos

- Pruebas de tamizaje
- Seguimiento postratamiento.

Limitaciones

- Falta de sensibilidad en sífilis temprana y tardía.
 - Fenómeno de prozona.
 - Falsos positivos.
-



Pruebas no treponémicas

Utilizan antígenos no treponémicos

Pruebas no treponémicas:

Falsos positivos agudos
(< 6 meses)

- Hepatitis
 - Mononucleosis infecciosa
 - Neumonías virales
 - Malaria
 - Vacunaciones
 - Varicela
 - Sarampión
 - Otras infecciones virales
-

2008 European Guideline on the Management of Syphilis



Pruebas no treponémicas

Utilizan antígenos no treponémicos

Pruebas no treponémicas:

Falsos positivos crónicos
(> 6 meses)

- Enfermedades del tejido conectivo
- Enfermedades asociadas con alteraciones de las inmunoglobulinas
- Adicción a narcóticos
- Envejecimiento
- Lepra
- Enfermedades malignas

2008 European Guideline on the Management of Syphilis



Pruebas treponémicas

Utilizan antígenos treponémicos

Característica	MHA-TP/TP-PA	FTA-ABS
Sensibilidad	85-100%	70-100%
Especificidad	98-100%	94-100%
Facilidad de usar	Compleja	Compleja
Equipo	Incubador, microplatos, lavador y lector	Microscopio de fluorescencia
Entrenamiento	Extenso	Extenso
Comentarios	Prueba confirmatoria: no diferencia entre infección pasada y activa	Prueba confirmatoria: no diferencia entre infección pasada y activa



Pruebas treponémicas

Utilizan antígenos treponémicos

Pruebas treponémicas:

FTA-ABS, MHA-TP, TP-PA

Usos

- Verificar resultados de pruebas no treponémicas (prueba confirmatoria)
- Confirmar diagnóstico clínico cuando las pruebas no treponémicas no son reactivas (sífilis tardía)

2008 European Guideline on the Management of Syphilis



Pruebas treponémicas

Utilizan antígenos treponémicos

Pruebas treponémicas

Falsos positivos

- Son transitorios y de causa desconocida
 - FTA-ABS: LES, discoide e inducido por medicamentos
 - Edad avanzada
 - Uso de sorbentes utilizados
 - Drogadictos
 - Lepra
 - Enfermedades del colágeno
-

2008 European Guideline on the Management of Syphilis



Sensibilidad y especificidad de las pruebas para sífilis

Todas son manuales

Test	Sensitivity during stage of infection, % (range)				Specificity, % (range)
	Primary	Secondary	Latent	Late	
Nontreponemal tests					
VDRL [14]	78 (74–87)	100	96 (88–100)	71 (37–94)	98 (96–99)
TRUST [14]	85 (77–86)	100	98 (95–100)	NA	99 (98–99)
RPR [14]	86 (77–99)	100	98 (95–100)	73	98 (93–99)
Early treponemal tests					
MHA-TP [15]	76 (69–90)	100	97 (97–100)	94	99 (98–100)
TPPA [16]	88 (86–100)	100	100	NA	96 (95–100)
TPHA [17]	86	100	100	99	96
FTA-ABS [14]	84 (70–100)	100	100	96	97 (94–100)

NOTE. CLIA, chemiluminescence assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EIA, enzyme immunoassay; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption assay; ICE, immune-capture EIA; MHA-TP, microhemagglutination assay for *Treponema pallidum*; NA, not available; TPHA, *T. pallidum* hemagglutination assay; TPPA, *T. pallidum* particle agglutination; TRUST, toulidine red unheated serum test.

CID 2010:51 (15 September) • Seña et al.

¿Entonces qué hay de nuevo en el diagnóstico de Sífilis?

¿Nuevas pruebas?

¿Qué pasa con el FTA-ABS?

¿Nuevo enfoque para el diagnóstico de sífilis?



Nuevas pruebas

Prueba	Usos
PCR	Lesiones donde pueden existir otros treponemas. Demostración de treponema en LCR, humor vítreo, líquido amniótico...etc
EIA IgM	Sífilis primaria: final de la segunda semana. Antígenos recombinantes
EIA IgG	Sífilis primaria: a partir de la cuarta a quinta semana. Antígenos recombinantes
Inmunoblot	Confirmar sífilis cuando las pruebas estándar no la confirman
Quimioluminiscencia	Antígenos recombinantes



Nuevas pruebas

Test	Sensitivity during stage of infection, % (range)				Specificity, % (range)
	Primary	Secondary	Latent	Late	
Nontreponemal tests					
VDRL [14]	78 (74–87)	100	96 (88–100)	71 (37–94)	98 (96–99)
TRUST [14]	85 (77–86)	100	98 (95–100)	NA	99 (98–99)
RPR [14]	86 (77–99)	100	98 (95–100)	73	98 (93–99)
Early treponemal tests					
MHA-TP [15]	76 (69–90)	100	97 (97–100)	94	99 (98–100)
TPPA [16]	88 (86–100)	100	100	NA	96 (95–100)
TPHA [17]	86	100	100	99	96
FTA-ABS [14]	84 (70–100)	100	100	96	97 (94–100)
Enzyme immunoassays					
IgG-ELISA [18]	100	100	100	NA	100
IgM-EIA [19]	93	85	64	NA	NA
ICE [20]	77	100	100	100	99
Immunochemiluminescence assays					
CLIA [21]	98	100	100	100	99

NOTE. CLIA, chemiluminescence assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EIA, enzyme immunoassay; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption assay; ICE, immune-capture EIA; MHA-TP, microhemagglutination assay for *Treponema pallidum*; NA, not available; TPHA, *T. pallidum* hemagglutination assay; TPPA, *T. pallidum* particle agglutination; TRUST, toluidine red unheated serum test.



Nuevas pruebas

TABLE 2 Evaluation of various *Treponema* assays in comparison with the FTA-ABS^a assay

Assay and result	No. of FTA-ABS test results		% sensitivity	% specificity	% agreement	Kappa value (range) [SE]
	Reactive	Nonreactive				
Abbott						
Architect						
Reactive	152	0	96.8	100.0	99.2	0.978 (0.960–0.997) [0.010]
Nonreactive	5	458				
Roche Cobas						
Reactive	156	0	99.4	100.0	99.8	0.996 (0.987–1.000) [0.004]
Nonreactive	1	458				
ADVIA Centaur						
Reactive	156	0	99.4	100.0	99.8	0.996 (0.987–1.000) [0.004]
Nonreactive	1	458				
Sysmex HISCL						
Reactive	155	0	98.7	100.0	99.7	0.991 (0.980–1.000) [0.006]
Nonreactive	2	458				
A&T						
Immunoticles						
Reactive	153	2	97.5	99.6	99.0	0.974 (0.954–0.998) [0.010]
Nonreactive	4	456				
Sekisui Mediatec						
Reactive	154	9	98.1	98.0	98.0	0.949 (0.921–0.978) [0.014]
Nonreactive	3	449				

^a FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption.


¿Qué pasó con el FTA-ABS?



INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA
COLEGIO MAYOR
DE ANTIOQUIA

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

LABORATORIO CLÍNICO 

Obra de la Congregación Mariana 

¿Qué pasó con el FTA-ABS?

2014 European Guideline on the Management of Syphilis

FTA-abs test is becoming obsolete because it is time consuming, expensive and difficult to read

UK national guidelines on the management of syphilis 2015

The FTA-abs is not recommended as a standard confirmatory test, although it may have a role in specialist laboratories.



¿Qué pasó con el FTA-ABS?

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 60 / No. 5

February 11, 2011

Traditionally, the FTA-ABS test has been considered the gold standard treponemal test and still is used by some laboratories. However, the FTA-ABS test has lower specificity than other treponemal tests and probably lower sensitivity (9). In addition to inherent subjectivity, the FTA-ABS test also requires trained personnel and a dedicated fluorescence microscope. For these reasons, CDC recommends that the FTA-ABS test not be used to confirm discordant treponemal screening results. Based on published sensitivity and specificity data, the TP-PA test currently is considered to be the most suitable confirmatory treponemal test (10).





World Health
Organization

The use of

Rapid Syphilis Tests



Special Programme for Research & Training
in Tropical Diseases (TDR) sponsored by
UNICEF/UNDP/World Bank/WHO

Pruebas rápidas

Prueba treponémica

Rápida: se obtiene el resultado en menos de 30 minutos.

Simple: se realiza en 3-4 pasos, requiere mínimo entrenamiento y equipo.

De fácil interpretación: formato de tarjeta o tirilla con reacción visual.

Conservación: menos de 30°C, no requieren refrigeración.

Bajo costo

TDR/SDI/DE/03.1 Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostic 2003



Usos de las pruebas rápidas en sífilis

El blanco para el tamizaje con pruebas rápidas de sífilis es costo efectivo y se recomiendan en:

- Mujeres en embarazo (prevención de sífilis congénita).
- Personas con o a riesgo de padecer una ITS.
- Trabajadores (as) sexuales.
- Clientes de trabajadores (as) sexuales.
- Hombres que tiene sexo con hombres.
- Usuarios de drogas inyectadas.



Aspectos para tener en cuenta en la implementación de las pruebas rápidas para sífilis

1. Accesibilidad a los servicios de salud.
2. Calidad de las pruebas que se usan.
3. Seguimiento del caso sero-reactivo.
4. La introducción de las pruebas rápidas ayudaría a mejorar la cobertura, acceso y eficacia de los programas incluyendo los tratamientos.

Ref: WHO / TDR 2006



INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA
COLEGIO MAYOR
DE ANTIOQUIA

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

LABORATORIO CLÍNICO 

Obra de la Congregación Mariana 

Resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas

Prueba	*Sensibilidad	*Especificidad
Abbott (Determine)	97.2%	94.1%
Diesse (Syphilis fast)	86.0%	92.8%
Fujirebio (Espline)	97.7%	93.4%
Omega (VISITECT)	85.0%	98.0%
Qualpro (Syphicheck)	84.5%	97.9%
Standard (BIOLINE)	95.0%	94.9%
*Comparado con la prueba de referencia: TPHA/ TPPA		

Ref: TDR/SDI/DE/03.1 Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostic 2003



Características de las pruebas rápidas en ITS

Características	NG/CT	Sífilis
Económica	US\$ 6-15	US\$ 0.19-3.0
Sensible	43-65%	85-99%
Específica	98%	93-100%
Fácil de usar	7-14 pasos	3-4 pasos
Rápida / robusta	30' / almacenamiento 8-30°C	30' / almacenamiento 8-30°C
Equipo	No requiere	No requiere
Envío	?	Negociable a través de la WHO

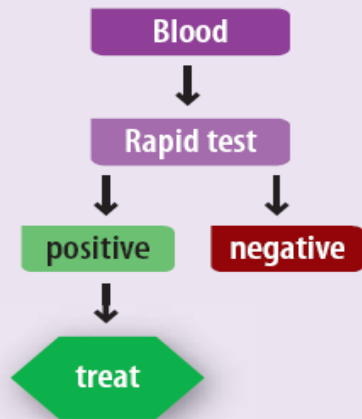
WWW.WHO.int/std_diagnostics

Ref: Sex Transm Infect 2006;82(suppl V)

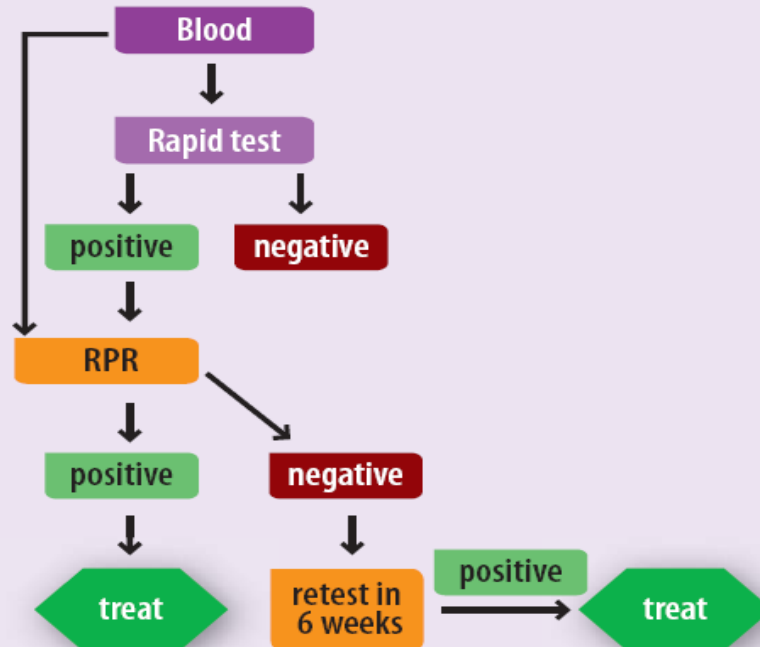


Flujograma diagnóstico

No RPR testing available



When RPR testing is available



Formato de lectura de prueba rápida

Syphilis



Negative result:

The presence of only one band at "C" within the result window

Syphilis



Positive result:

The presence of two colour bands ("T" and "C") within the result window, no matter which band appears first



¿Nuevo algoritmo diagnóstico?



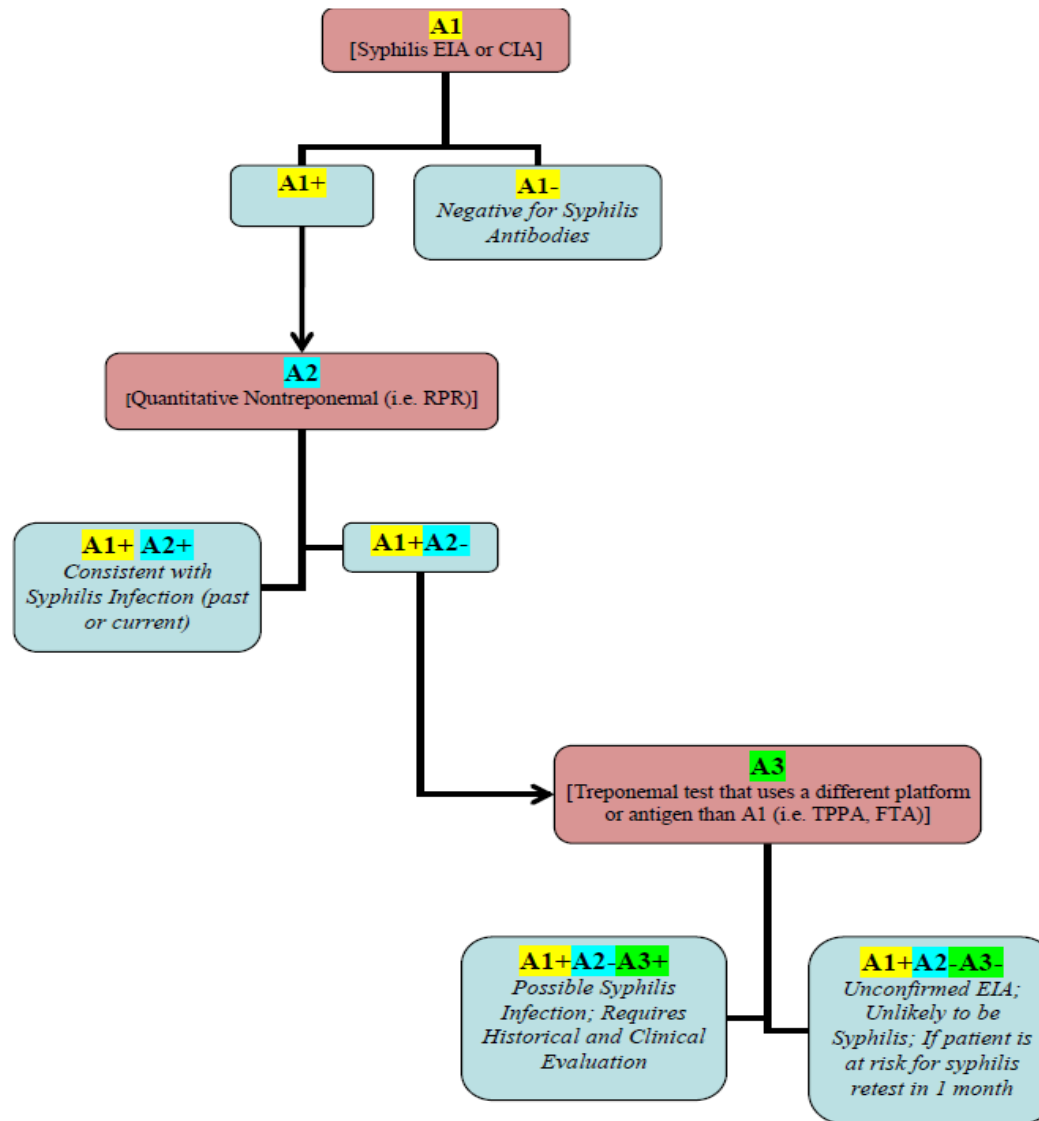
INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA
COLEGIO MAYOR
DE ANTIOQUIA

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

LABORATORIO CLÍNICO 

Obra de la Congregación Mariana 

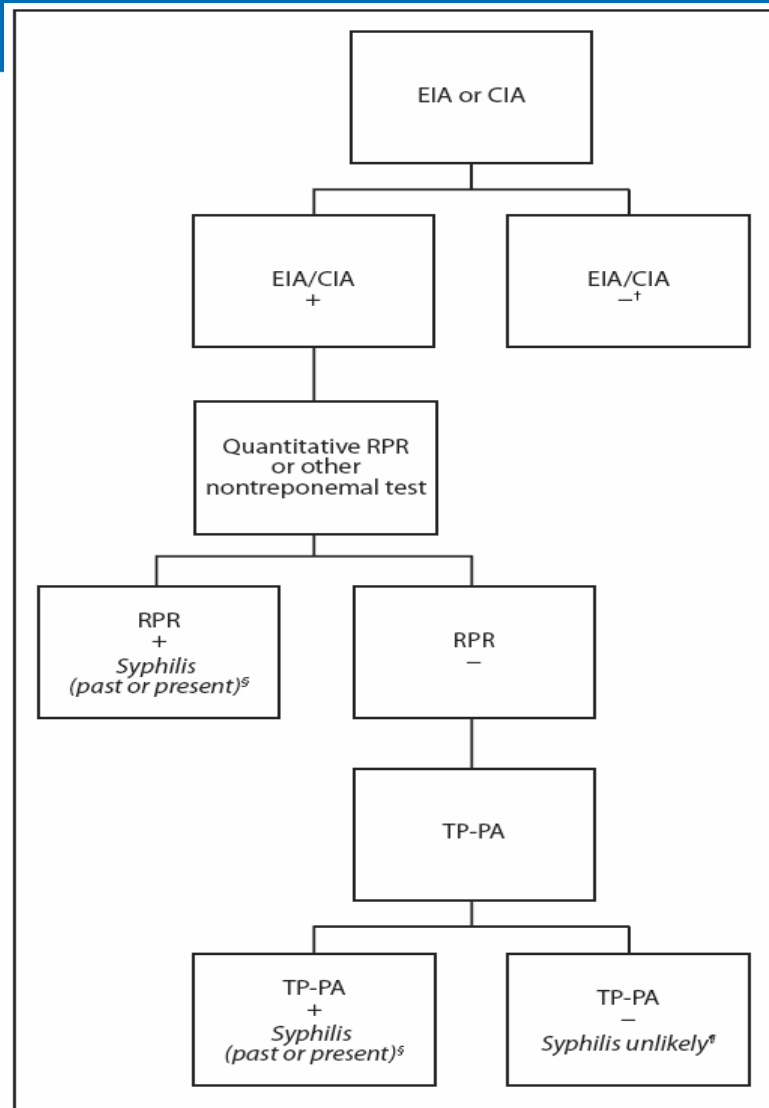
Figure 1: Suggested Syphilis Testing Algorithm with Treponemal EIA or CIA as Initial Assay
Key: A= Assay



Nuevo algoritmo diagnóstico

Expert Consultation Meeting Summary Report
 January 13-15, 2009
 Atlanta, GA

FIGURE. CDC-recommended algorithm for reverse sequence syphilis screening (treponemal test screening followed by nontreponemal test confirmation)*



Nuevo algoritmo diagnóstico

* Available at <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010>.



Aspectos importantes que no se deben olvidar en el diagnóstico de la sífilis

1. El laboratorio solo debe ofrecer pruebas para diagnóstico y tratamiento, que estén suficientemente evaluadas y estandarizadas.



Aspectos importantes que no se deben olvidar en el diagnóstico de la sífilis

2. El seguimiento clínico o de contactos de un paciente, se debe hacer en el mismo laboratorio y con la misma técnica (prueba no treponémica).



Aspectos importantes que no se deben olvidar en el diagnóstico de la sífilis

3. Se considera como diferencia significativa el incremento o la disminución de 4 veces en un título (lo que equivale a un cambio en dos diluciones)
Ejemplo: 1:16 a 1:4 o de 1:8 a 1:32

Esta situación permite hablar de éxito en el tratamiento, recaída o reinfección.



Aspectos importantes que no se deben olvidar en el diagnóstico de la sífilis

4. El diagnóstico de sífilis se hace con las pruebas no treponémicas y se confirma con las pruebas treponémicas (en población de bajo riesgo).

O

Emplear el algoritmo inverso.

Aspectos importantes que no se deben olvidar en el diagnóstico de la sífilis

5. El diagnóstico de sífilis congénita, se hace en la madre.



¡Gracias!

¿ A quién vas a ayudar hoy ?