


# Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: pruebas de diagnóstico de sífilis

doi: 10.1590/S1679-4974202100006.esp1

**Pâmela Cristina Gaspar**<sup>1</sup> –  [orcid.org/0000-0003-4642-0783](https://orcid.org/0000-0003-4642-0783)

**Álison Bigolin**<sup>1</sup> –  [orcid.org/0000-0003-4794-8045](https://orcid.org/0000-0003-4794-8045)

**José Boulosa Alonso Neto**<sup>1</sup> –  [orcid.org/0000-0001-5057-2531](https://orcid.org/0000-0001-5057-2531)

**Esdra Daniel dos Santos Pereira**<sup>1</sup> –  [orcid.org/0000-0002-5673-1545](https://orcid.org/0000-0002-5673-1545)

**Maria Luiza Bazzo**<sup>2</sup> –  [orcid.org/0000-0003-1292-0974](https://orcid.org/0000-0003-1292-0974)

<sup>1</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, SC, Brasil

## Resumen

Las recomendaciones de las pruebas de diagnóstico de sífilis forman parte del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual y del Manual Técnico para el Diagnóstico de Sífilis, publicados por el Ministerio de Salud de Brasil. Estos documentos fueron preparados en base a la evidencia científica y discusiones con especialistas. Con el objetivo de contribuir con los administradores y profesionales de la salud pública en la calificación de la atención, este artículo presenta el uso de pruebas directas para la detección de *Treponema pallidum* en lesiones, además de algoritmos que combinan pruebas treponémicas y no treponémicas para ayudar al diagnóstico. También se presentan las pruebas no treponémicas para investigar la neurosífilis y orientaciones para la interpretación de títulos de anticuerpos no treponémicos para monitorear la respuesta al tratamiento y diagnosticar la sífilis congénita, así como las perspectivas futuras para las innovaciones diagnósticas. También se enfatiza el uso de pruebas inmunocromatográficas treponémicas rápidas como una herramienta importante para la salud pública y para el enfrentamiento de la sífilis.

**Palabras clave:** Sífilis; Neurosífilis; Sífilis Congénita; Diagnóstico.

## Dirección para correspondencia:

**Pâmela Cristina Gaspar** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. Código Postal 70719-040

*E-mail:* pamela.gaspar@aims.gov.br

## Presentación

El presente artículo se relaciona a las recomendaciones de pruebas diagnósticas para investigación de la sífilis que componen el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)<sup>1</sup> y el Manual Técnico para Diagnóstico de Sífilis.<sup>2</sup> Para la construcción del PCDT y del Manual, se realizaron la selección y el análisis de las evidencias disponibles en la literatura y discusión en un panel de especialistas para la elaboración de las recomendaciones. El referido Manual fue aprobado en ordenanza ministerial<sup>3</sup> y el PCDT, por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema Único de Salud (Conitec),<sup>4</sup> siendo actualizado por el grupo de especialistas en ITS en 2020.<sup>1</sup>

*Durante la evolución natural de la sífilis, períodos de actividad con características clínicas, inmunológicas e histopatológicas distintas se intercalan con períodos de latencia, cuando no hay signos o síntomas, lo que torna fundamental el acceso a pruebas para auxiliar el diagnóstico precoz.*

## Introducción

La sífilis es una ITS causada por el *Treponema pallidum*, bacteria exclusiva del ser humano, cuya transmisión ocurre por el contacto sexual y por transmisión vertical, pudiendo ser transmitida, raramente, por transfusión de sangre o accidente ocupacional.<sup>1,5-8</sup>

Durante la evolución natural de la enfermedad, hay períodos de actividad con características clínicas, inmunológicas e histopatológicas distintas, intercalados por períodos de latencia, cuando no hay signos o síntomas, hecho que torna fundamental el acceso constante a las pruebas para auxiliar el diagnóstico precoz.<sup>1</sup> La sífilis congénita se caracteriza como uno de los mayores desafíos de la asistencia prenatal, implicando la necesidad de busca de diagnóstico y tratamiento correctos durante la gestación para la prevención de la transmisión vertical.<sup>1,8,9</sup>

A pesar de contar con tratamiento disponible desde el final de la década de 1930 y de la ausencia de resistencia del *T. pallidum* a la penicilina, la sífilis aún representa un problema de salud pública mundial, de tendencia epidémica creciente, principalmente en los países en desarrollo. En 2016, ocurrieron mundialmente cerca de 6.3 millones de nuevos casos.<sup>10</sup> En Brasil, en 2018 fueron notificados 158.051 casos de sífilis adquirida y 62.599 casos de sífilis en gestantes. Ese mismo año, ocurrieron 26.219 casos de sífilis congénita y 241 óbitos, con tasa de incidencia de 9/1.000 nacidos vivos una tasa de mortalidad de 8,2/100.000 de nacidos vivos.<sup>11</sup>

En el ámbito del Sistema Único de Salud brasileño (SUS), la universalización del acceso a las acciones y servicios de salud tienen como desafío la incorporación tecnológica, la gestión de insumos de diagnóstico y tratamiento y la normalización de directrices y parámetros clínicos y de laboratorio. Estos se materializan en componentes fundamentales del cuidado integral, de la vigilancia, del control y de la respuesta a la sífilis por su condición histórica,<sup>1,2</sup> por el creciente número de casos y por sus impactos directos en la mortalidad materna e infantil,<sup>11</sup> hecho que estableció el enfrentar la enfermedad como objetivo de tratados internacionales y compromisos nacionales pactados.

Este artículo tiene como objetivo sistematizar y actualizar los contenidos presentes en las directrices nacionales que buscan la cualificación de las prácticas de pruebas y diagnóstico de la sífilis.

## Tipos de pruebas diagnósticas para investigación de la sífilis

El diagnóstico de sífilis se basa en pruebas para la detección directa del patógeno o pruebas inmunológicas.<sup>2,6-8</sup> Aunque el patógeno que causa la sífilis es una bacteria, el cultivo *in vitro* sostenido sigue siendo complejo y no es viable para su uso en el diagnóstico de la infección.<sup>2</sup>

La detección directa es útil para el diagnóstico de sífilis primaria y congénita precoz y auxilia en el diagnóstico de la sífilis secundaria, ya que estas etapas de la infección presentan lesiones de la piel o mucosas que contienen exudado con una gran cantidad del patógeno.<sup>1,2</sup> Los métodos para la detección directa de *T. pallidum* incluyen técnicas de microscopía y pruebas de amplificación de ácido nucleico

(*nucleic acid amplification test*, NAAT), que tienen la ventaja de ser positivas una a tres semanas antes de las pruebas inmunológicas.<sup>8</sup>

La microscopía de campo oscuro busca identificar *T. pallidum* basándose en su morfología y motilidad características, en muestras analizadas inmediatamente después de la recolección. Si bien la metodología es de bajo costo, el análisis requiere de un microscopio con condensador de campo oscuro y profesionales experimentados en el análisis de láminas, lo que puede limitar su uso.<sup>13,14</sup> El material teñido y la microscopía de inmunofluorescencia directa se han vuelto poco utilizados en Brasil, ya que la tinción con plata para la detección de espiroquetas tiene baja sensibilidad, no es específica para *T. pallidum*,<sup>15</sup> y los insumos para el marcado con fluoróforos son cada vez más escasos.<sup>16</sup>

Los NAAT presentan buen desempeño para la detección de *T. pallidum* en muestras de lesiones, tejidos y líquido cefalorraquídeo, y pueden ser una alternativa para el diagnóstico. En Brasil, ya existen metodologías validadas y registradas para la investigación de *T. pallidum* en úlceras genitales, y que están siendo analizadas para incorporarlas al SUS.<sup>17,18</sup>

Las pruebas inmunológicas que detectan anticuerpos en muestras de sangre total, suero o plasma son las más utilizadas para ayudar en el diagnóstico de la sífilis y se pueden clasificar en pruebas treponémicas y pruebas no treponémicas.<sup>1,2</sup>

Las pruebas no treponémicas detectan anticuerpos anticardiolipina (IgM e IgG) mediante una reacción de floculación, en la que se unen a las micelas de la suspensión antigénica compuesta por cardiolipina, lecitina y colesterol. Estas pruebas son semicuantitativas y las muestras reactivas deben diluirse (factor 2), con emisión del resultado según la última titulación con reactividad (ej.: 4, 8, ..., 128) o dilución (ej.: 1:4, 1:8, ..., 1:128). Las pruebas no treponémicas no tienen un punto de corte para la definición de sífilis; en consecuencia, se debe investigar cualquier valor de título.<sup>1,2,14</sup>

Entre las pruebas no treponémicas, la primera a ser estandarizada fue el *veneral disease research laboratory* (VDRL), que utiliza la preparación padrón de antígeno previamente mencionada. El antígeno fue posteriormente modificado con adición de cloruro de colina y ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), dando origen al *unheated serum reagin* (USR), que tiene más estabilidad en la suspensión antigénica

y permite el análisis de suero sin inactivación. Otra modificación en la suspensión antigénica fue la incorporación de partículas de carbón a la prueba *rapid plasma reagin* (RPR), que permiten la amplificación de la floculación, descartando la necesidad de lectura del resultado en microscopio. El *toluidine red unheated serum test* (TRUST) utiliza partículas de rojo de toluidina en vez de carbón en la composición de la suspensión antigénica.<sup>2,6,8,14</sup>

Todas las muestras sometidas a las pruebas no treponémicas deben ser probadas puras y diluidas para eliminar la posibilidad de resultados falso no reactivos debido al fenómeno de prozona, cuando hay un desequilibrio entre el cuantitativo de antígenos y anticuerpos en la reacción.<sup>2,8,19,20</sup> Reacciones falsoreactivas en pruebas no treponémicas para sífilis también pueden ocurrir, porque los anticuerpos anticardiolipina pueden ser producidos como resultado de otros agravamientos que también causan destrucción celular, tales como lupus eritematoso sistémico, hepatitis crónica, malaria y lepra, entre otros.<sup>8,19,20</sup>

Las pruebas no treponémicas son útiles para investigar la sífilis activa y controlar el tratamiento, comparando el título del diagnóstico con los títulos postratamiento. Estas pruebas muestran una disminución de la positividad en sífilis primaria, sífilis latente tardía y sífilis terciaria, ya que se vuelven reactivas aproximadamente seis semanas después de la infección y tienden a disminuir la reactividad en las últimas etapas de la enfermedad, incluso sin tratamiento.<sup>5</sup>

Las pruebas treponémicas se basan en la detección de anticuerpos producidos por el huésped en una respuesta inmune (anticuerpos IgM e IgG) a los propios componentes antigénicos de *T. pallidum* y pueden ser del tipo *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-Abs), *T. pallidum particle agglutination* (TPPA), *T. pallidum haemagglutination assay* (TPHA), inmunoensayos enzimáticos y sus modificaciones, además de pruebas rápidas inmunocromatográficas.<sup>2,5,8</sup>

Las pruebas rápidas son fáciles de realizar, no requieren infraestructura de laboratorio y pueden ser realizadas por cualquier persona capacitada. Son de gran utilidad en la atención primaria de salud, maternidades y locales de difícil acceso al laboratorio y, al brindar resultados en 30 minutos, eliminan el riesgo de pérdida del usuario por no retorno a la atención.<sup>1,2,8</sup> Las pruebas rápidas están directamente relacionadas con la formación de profesionales y el

estricto cumplimiento de todos los pasos recomendados por el fabricante, incluido el almacenamiento de *kits*, recolección de muestras, ejecución de pruebas e interpretación de resultados. Además, es muy importante que se implementen procesos para garantizar la calidad de los resultados obtenidos en las pruebas rápidas de sífilis.<sup>2,8</sup> En Brasil, el Ministerio de Salud monitorea la calidad de los resultados de las pruebas como se muestra en la Figura 1, en la cual están (1) las evaluaciones periódicas de la precisión de las pruebas registradas en el país, incluidas las pruebas rápidas, en asociación con laboratorios de referencia; (2) la disponibilidad de la plataforma Telelab, que ofrece capacitación a distancia a los profesionales de salud, consistente en vídeo clases y manuales que presentan contenido de información general sobre infecciones, pautas de diagnóstico y procedimientos de prueba rápida; (3) el programa de Evaluación Externa de Calidad para Pruebas Rápidas, que evalúa el conocimiento de los profesionales sobre las directrices de diagnóstico y la calidad de ejecución de las pruebas rápidas, con fines educativos y no punitivos; y (4) el seguimiento mensual de posibles complicaciones con las pruebas rápidas suministradas por el Ministerio de la Salud en la rutina de los servicios de salud.

Las pruebas treponémicas son las primeras pruebas inmunológicas que dan positivo y tienden a tener una mejor sensibilidad y especificidad en comparación con las pruebas no treponémicas.<sup>5,8,21</sup> Las pruebas treponémicas no pueden usarse para distinguir una infección activa de una infección pasada y no son útiles en el monitoreo del tratamiento, ya que la mayoría de las personas con sífilis producen anticuerpos treponémicos que persisten durante toda la vida, incluso después del tratamiento.<sup>8,16</sup> Así, incluso después de un tratamiento adecuado, la prueba treponémica tiende a ser positiva en la mayoría de las personas.

Las pruebas treponémicas que detectan solo anticuerpos IgM específicos no son recomendables para el diagnóstico de sífilis, ya que, si bien aparecen en la primera respuesta inmune humoral posinfección, también se encuentran en el período de latencia y etapas tardías, limitando el valor de su detección en el diagnóstico, además, la detección de IgM tiene una sensibilidad baja (50%).<sup>5,8</sup>

### Utilización de las pruebas para investigación de sífilis

Para definir el diagnóstico de sífilis, es necesario correlacionar datos clínicos, resultados de



Notas: a) Las pruebas evaluadas y la metodología de análisis están publicadas en artículos científicos.<sup>4</sup>; b) Informaciones sobre la metodología de la plataforma y los cursos están disponibles en <http://www.telelab.aids.gov.br>; c) Informaciones sobre la organización, alcance y criterios de evaluación están disponibles en <http://www.qualitr.paginas.ufsc.br>.

**Figura 1 – Monitoreo de la calidad de los resultados de las pruebas rápidas de sífilis por el Ministerio de la Salud**

pruebas diagnósticas, historial de infecciones pasadas, registro de tratamiento reciente e investigación de exposición al riesgo.<sup>1</sup>

Las pruebas de diagnóstico para la sífilis se pueden utilizar para el rastreo de personas asintomáticas o para investigar a personas sintomáticas. La positividad de las pruebas puede variar, dependiendo de la capacidad de los anticuerpos para ser producidos por el cuerpo de la persona con sífilis, el estadio de la infección y la prueba diagnóstica utilizada.<sup>2,7,8</sup>

En la sífilis primaria, cuando hay chancro duro, se pueden observar treponemas antes de la seroconversión, debido a la ventana inmunológica.<sup>5,6,8</sup> Las pruebas inmunológicas con resultado negativo y persistencia de la sospecha de infección deben repetirse con la recolección de una nueva muestra después de 30 días, para evaluar la seroconversión y monitorear la respuesta al tratamiento, cuando establecido.<sup>1</sup>

En la sífilis secundaria, la positividad de las pruebas inmunológicas es del 100% para prácticamente todas, siendo este el período de infección en el que los títulos más altos se encuentran en las pruebas no treponémicas. En esta fase también se pueden realizar exámenes directos (preferentemente pruebas moleculares, cuando estén disponibles) con muestras de lesiones cutáneas y mucosas, muy características y ricas en treponemas.<sup>5-8</sup>

La evolución de la infección no tratada conducirá a una fase de latencia, en la que los signos y síntomas desaparecen. En la sífilis latente, las pruebas treponémicas siguen siendo altamente positivas, mientras que en las no treponémicas la positividad disminuye, culminando en una disminución de los títulos de anticuerpos encontrados y, eventualmente, en su negativación.<sup>5-8</sup>

Después del período de latencia, la infección puede entrar en la fase terciaria, en la cual las pruebas inmunológicas se comportarán de forma semejante a como la sífilis latente. En ese estadio, la investigación del treponema en diversos órganos del cuerpo humano afectados por el treponema también puede ser útil.<sup>5-8</sup>

### **Algoritmos compuestos por pruebas inmunológicas para auxiliar en el diagnóstico de la sífilis**

De manera sucinta, los algoritmos se inician con pruebas no treponémicas (abordaje clásica – Figura 2) o con pruebas treponémicas (abordaje reverso

– Figura 3), pudiendo ser automatizados, manuales o rápidas. Cuando la prueba inicial es reactiva, se realiza la segunda prueba, que debe ser una prueba treponémica en el abordaje clásico, o una prueba no treponémica en el abordaje reverso. En las situaciones en las hay discordancia entre el resultado de las dos pruebas, para mejor orientación del profesional clínico, la muestra debe ser sometida a una tercera prueba de metodología treponémica diferente de la anteriormente realizada. Es importante que el laudo contenga los resultados individuales de cada prueba, con observaciones pertinentes para el profesional clínico, incluyendo la reactividad de las pruebas no treponémicas en títulos o diluciones. Esa información es imprescindible para el monitoreo del tratamiento y la evaluación de eventual reinfección.<sup>2,5-7,22</sup>

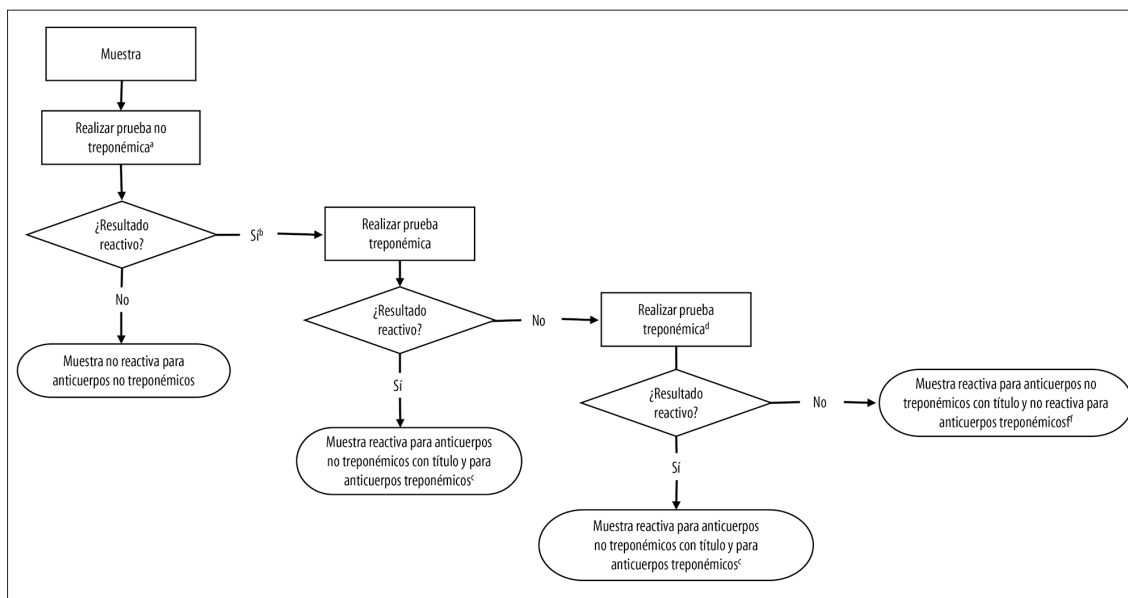
El algoritmo con abordaje reverso es la preferencia para la investigación de nuevos casos, ya que las pruebas treponémicas se tornan positivas antes de las no treponémicas.<sup>5,8</sup> Sin embargo, si hubiera un histórico de sífilis, se recomienda iniciar la investigación con el abordaje clásico, debido a la permanencia de la positividad de las pruebas treponémicas a lo largo de la vida, en la mayoría de los casos de sífilis, independientemente de haber sido o no tratados.<sup>2,7</sup>

Cuando se realizan pruebas de laboratorio, es importante que la recolección de la muestra y la entrega del resultado al paciente sucedan prioritariamente en el servicio de asistencia, evitando el desplazamiento de la persona hasta el laboratorio. La institución de ese flujo, bien como la utilización de pruebas rápidas como primera prueba, amplía el acceso y la adhesión a los cuidados en salud.<sup>1</sup>

### **Pruebas para el monitoreo del tratamiento de la sífilis**

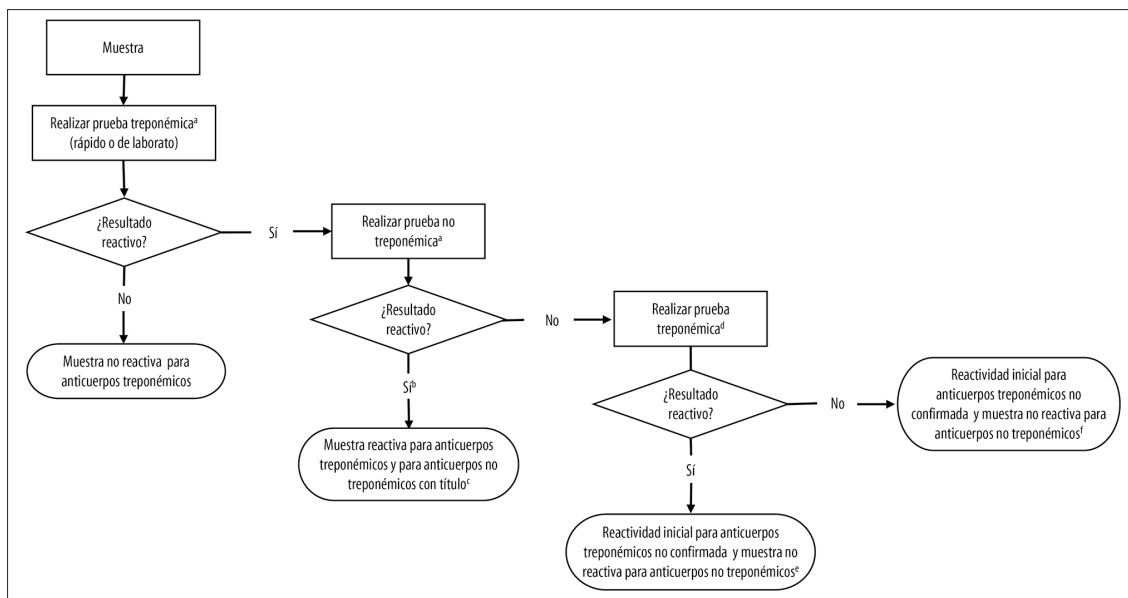
Las pruebas no treponémicas (ej.: RPR, VDRL) se utilizan para el monitoreo después del tratamiento (control de cura) de la sífilis, ya que tienen a disminuir su reactividad cuando hay éxito en el tratamiento, o a aumentar sus títulos en los casos de falla o reinfección.<sup>5,6,13</sup> Las buenas prácticas de pruebas recomiendan que, preferentemente, el método utilizado en el monitoreo sea el mismo del diagnóstico, y que idealmente sean ejecutadas por el mismo laboratorio.<sup>2,6</sup>

El testeo con pruebas no treponémicas debe realizarse al inicio del tratamiento (idealmente el primer día), pues los títulos pueden aumentar significativamente



Notas: a) La muestra debe ser probada pura y diluida para eliminar la posibilidad del fenómeno prozona; b) La muestra debe ser diluida en factor 2 y sometida a prueba no treponémica nuevamente. El resultado deberá ser provisto en valor de títulos (ex: 2, 4, 8,...,128) o de la última dilución (ex: 1:2, 1:4, 1:8,...,1:128) que presentó reactividad; c) La detección de anticuerpos no treponémicos y treponémicos es sugestiva de sífilis activa; d) Prueba treponémica con metodología diferente de lo prueba treponémica ya empleada en el flujograma como segunda prueba. Si una tercera prueba no estuviera disponible, liberar resultados de cada prueba individualmente para evaluación y conducta clínica; e) La detección de anticuerpos no treponémicos y treponémicos es sugestiva de sífilis activa. Probable resultado falso-no reactivo en la primera prueba treponémica realizada; f) Probable resultado falso-reactivo para sífilis en la prueba no treponémica. Evaluar otras condiciones clínicas además de la sífilis que pueden generar resultados reactivos en las pruebas no treponémicas.

Figura 2 – Algoritmo con abordaje clásico para diagnóstico de sífilis (iniciándose con prueba no treponémica)



Notas: a) La muestra debe ser probada pura y diluida para eliminar la posibilidad del fenómeno prozona; b) La muestra debe ser diluida en factor 2 y sometida a prueba no treponémica nuevamente. El resultado deberá ser suministrado en valor de títulos (ej: 2, 4, 8,...,128) de la última dilución (ej: 1:2, 1:4, 1:8,...,1:128) que presentó reactividad; c) La detección de anticuerpos treponémicos y no treponémicos es sugestiva de sífilis activa; d) Prueba treponémica con metodología diferente de la prueba treponémica ya empleada en el flujograma como primera prueba. Si no estuviera disponible, liberar resultados de cada prueba individualmente para evaluación y conducta clínica; e) La detección solamente de anticuerpos treponémicos es sugestiva de sífilis reciente o cicatriz serológica. Evaluar exposición de riesgo, signos y síntomas e histórico de tratamiento de sífilis para definición de conducta clínica; f) Ausencia de detección de anticuerpos no treponémicos y la no confirmación de reactividad de anticuerpos treponémicos es sugestiva de ausencia de sífilis. Probable ocurrencia de resultado falso reactivo en la primera prueba treponémica realizada.

Figura 3 – Algoritmo con abordaje reversa para diagnóstico de sífilis (iniciando con prueba treponémica)



si el tratamiento se inicia solamente algunos días después del diagnóstico. El registro del título de ese examen servirá como base para el monitoreo clínico y de laboratorio.<sup>23</sup>

Solo variaciones de titulación en las pruebas no treponémicas de más o menos dos diluciones tienen relevancia clínica. Variaciones en el resultado de apenas una dilución (ej.: RPR con reactividad 1:8 al diagnóstico y reactividad 1:4 o 1:16 en el monitoreo del tratamiento) pueden representar solamente una diferencia de interpretación de laboratorio.<sup>24</sup>

La negativación de la prueba no treponémica (se-  
rorreversión) es más común cuando el tratamiento se realiza en estadios más recientes de la infección (sífilis primaria e inicio de sífilis secundaria). La caída de la titulación en respuesta al tratamiento puede ser más lenta en los casos de tratamiento de sífilis tardía.<sup>25</sup>

La persistencia de resultados reactivos en pruebas no treponémicas después del tratamiento adecuado y con caída previa de la titulación en al menos dos diluciones, cuando descartada nueva exposición de riesgo durante el período analizado, se llama “cicatriz serológica” y no caracteriza falla terapéutica. Es importante observar esos criterios porque títulos bajos no necesariamente reflejan cicatriz serológica.<sup>5,7,8</sup>

La evaluación de la presencia de nuevos signos y síntomas clínicos da epidemiología (reexposición) y del histórico de tratamiento (duración, adhesión y esquema terapéutico) es fundamental, ya que muchas veces es difícil distinguir entre reinfección, reactivación y cicatriz serológica.<sup>1</sup>

### Pruebas diagnósticas para investigación de la neurosífilis

La bacteria *T. pallidum* se extiende al sistema nervioso central pocos días después de la exposición.<sup>26</sup> La neurosífilis puede ocurrir a cualquier momento en el curso de la sífilis y no debe ser considerada apenas una manifestación de sífilis “terciaria”. Las formas iniciales de neurosífilis ocurren dentro de meses hasta los primeros años después de la infección primaria y afectan las meninges y los vasos sanguíneos, mientras las formas tardías ocurren de años a décadas después de la infección primaria y también afectan el parénquima cerebral y la médula espinal.<sup>26,27</sup>

El diagnóstico de neurosífilis se basa en una combinación de hallazgos clínicos, alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) y resultado del VDRL en el LCR.

Porque no hay prueba de referencia (estándar de oro) que tenga buena sensibilidad y especificidad, el diagnóstico de neurosífilis continua a ser un desafío en la práctica clínica.<sup>1,5,6,27,28</sup>

El VDRL es la prueba de elección para investigación de la neurosífilis.<sup>27-29</sup> La sensibilidad del VDRL en el LCR varía de 50% a 70%; esos valores pueden ser 30% menores si la prueba utilizada es el RPR.<sup>26,28,30</sup> Un VDRL reactivo en el LCR confiere diagnóstico de neurosífilis, aunque haya posibilidad de encontrar resultados falso-reactivos en algunas situaciones (ej.: tripanosomiasis, malaria cerebral y carcinomatosis meníngea).<sup>8,31-33</sup>

Las pruebas treponémicas, aunque presenten alta sensibilidad, no son muy útiles ya que se mantienen reactivas por toda la vida y presentan especificidad muy variable en el LCR.<sup>28</sup> Por lo tanto, no se recomienda la solicitud de rutina de esa prueba, principalmente en el actual escenario epidemiológico brasileño.<sup>1,2</sup>

Es raro encontrar pacientes con neurosífilis que no presenten pleocitosis en el análisis del LCR, siendo el aumento linfomonocitario el más común.<sup>34</sup> Niveles de proteína en el LCR no son sensibles y específicos para neurosífilis, aunque su normalización es importante para el monitoreo postratamiento.<sup>34-37</sup>

### Pruebas diagnósticas para investigación de la sífilis congénita

Para el diagnóstico de la sífilis congénita, se debe evaluar la historia clínico-epidemiológica de la madre, realizar examen físico detallado del niño y evaluar los resultados de las pruebas de laboratorio y de los exámenes radiológicos.<sup>1,38</sup>

Cuando hubiera histórico de sífilis en gestante, independientemente del tratamiento de la madre, se deben comparar los resultados de pruebas no treponémicas en sangre periférica del recién nacido y de la madre, colectados simultáneamente y utilizando el mismo método.<sup>1</sup> Las pruebas no treponémicas del recién nacido no deben ser realizadas con muestra de cordón umbilical, dada la mezcla de la sangre del recién nacido con la materna.<sup>1,2,6</sup>

Existe indicativo de sífilis congénita solamente cuando el resultado de las pruebas no treponémicas de la muestra del recién nacido es mayor que el de la madre en, al menos, dos diluciones (ej.: materno 1:4, recién nacido  $\geq$ 1:16), debido a la posibilidad del

pasaje de anticuerpos IgG maternos para el bebé durante la gestación.<sup>1,2,5,8</sup>

Cuando observados signos y síntomas en el niño también pueden realizarse exámenes directos para investigación de *T. pallidum* en muestras de material colectado de lesiones cutáneo-mucosas o de secreción nasal, o, aún, muestras de biopsia o necropsia, cuando sea el caso.<sup>5,8</sup> Niños con sífilis congénita deben ser evaluadas con una serie de exámenes adicionales, con destaque para el análisis de LCR, considerando los hallazgos para el diagnóstico de neurosífilis anteriormente descritos.<sup>1</sup>

No se deben utilizar pruebas treponémicas hasta los 18 meses de edad, porque no hay correlación entre la positividad de las pruebas treponémicas del recién nacido y de la madre que pueda sugerir sífilis congénita.<sup>1,8,21</sup> Pruebas que detectan anticuerpos treponémicos IgM (ej: FTA-Abs IgM, inmunoensayos enzimáticos IgM) también no son recomendados para diagnóstico de la sífilis congénita, porque, aunque no ultrapasen la barrera placentaria, esos anticuerpos no son detectados en todos los casos de sífilis congénita, lo que puede implicar en el no tratamiento de niños con sífilis.<sup>1,5,6</sup>

### Perspectivas futuras de innovación en la rutina de pruebas para investigación de sífilis

Ha habido muchos avances en el área de las pruebas de diagnóstico para diferentes infecciones, incluida la sífilis. Tal avance ha permitido nuevos enfoques en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, ampliando el acceso a las pruebas y brindando herramientas que ayudan a la toma de decisiones en relación con el paciente.

Las pruebas rápidas para la investigación concomitante del VIH y la sífilis tienen una buena sensibilidad para la detección de anticuerpos contra el VIH, pero demuestran una sensibilidad moderada (aunque adecuada) para la detección de anticuerpos treponémicos.<sup>39</sup> El uso de tales pruebas puede optimizar la rutina en los servicios de salud y asegurar las pruebas de sífilis en los programas de prenatal, de acuerdo con los lineamientos aplicados en Brasil, especialmente en áreas de difícil acceso a una red de laboratorios eficaz.<sup>9</sup>

Las versiones de laboratorio de pruebas rápidas, capaces de detectar simultáneamente anticuerpos treponémicos y no treponémicos, ya están disponibles para su uso. Las revisiones sistemáticas realizadas

sugieren que la versión de laboratorio de tales pruebas tiene una sensibilidad y especificidad similares a las de las pruebas tradicionales.<sup>40</sup> Las pruebas rápidas tienen una sensibilidad reducida en comparación con las metodologías de laboratorio para la detección de anticuerpos no treponémicos<sup>41</sup> y no proporcionan valores de título de anticuerpos, lo que dificulta diferenciar entre una sífilis activa o un proceso de curación.<sup>1</sup>

Ya se han desarrollado versiones automatizadas de RPR en todo el mundo, pero aún son necesarias las validaciones de esta metodología para su incorporación a la rutina del laboratorio.<sup>42</sup>

El uso de NAAT tipo multiplex permite la detección de uno o más patógenos simultáneamente en una sola muestra, con poco o ningún costo adicional en el valor final, y favorece el diagnóstico oportuno de otros patógenos además de *T. pallidum*, con la orientación correcta en el tratamiento de las úlceras genitales.<sup>5</sup>

### Consideraciones finales

El diagnóstico de sífilis requiere la combinación de datos clínicos, resultados de pruebas diagnósticas, histórico de infecciones pasadas, registro de tratamiento reciente e investigación de exposición a riesgo. Las pruebas diagnósticas contemplan exámenes directos y pruebas inmunológicas (treponémicos y no treponémicos). Los exámenes directos son útiles para la identificación de *T. pallidum* en lesiones. Las pruebas inmunológicas deben ser utilizadas según los algoritmos convencional o reverso, con combinación de dos o más pruebas. Las pruebas no treponémicas también son útiles para el monitoreo del tratamiento y diagnóstico de la neurosífilis y la sífilis congénita. La descentralización del testeo rápido para servicios de atención primaria a la salud y maternidades puede proporcionar el diagnóstico a la brevedad y el tratamiento adecuado, sobre todo cuando se trata de gestantes y poblaciones con mayor vulnerabilidad a la sífilis.

### Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la concepción y delineamiento del artículo. Gaspar PC redactó la primera versión del manuscrito. Gaspar PC, Bigolin A e Bazzo ML revisaron críticamente el manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final a ser publicada y son responsables por todos los aspectos del trabajo, incluyendo la garantía de su precisión e integridad.



## Agradecimiento

Los autores agradecen a los miembros del grupo técnico de especialistas responsables por la elaboración del PCDT para Atención Integral a las Personas con ITS en 2020 por la contribución substancial para la realización de este trabajo.

## Referencias

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 26]. 131 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da sífilis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.012, de 19 de outubro de 2016. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 20 out 2016 [citado 2020 out 26]; Seção 1:25. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/portaria-no-2012-de-19-de-outubro-de-2016>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 8 out 2018 [citado 2020 out 26]; Seção 1:88. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria\\_SCTIE\\_N42\\_05\\_10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf)
5. World Health Organization - WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 20]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F-3CF2BA?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F-3CF2BA?sequence=1)
6. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 1]; 64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/>
7. Hook EW. Syphilis. Lancet [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Jul 1]; 389(10078):1550-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4)
8. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Jun 25]; 3:17073. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
10. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abud-Raddad L, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Jun 8]; 97(8):548-62. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/97/8/18-228486/en/>
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis | 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 [citado 2020 jun 20]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>

12. Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. Long-term in vitro culture of the syphilis spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Jun 4]; 9(3):e01153-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/mBio.01153-18>
13. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Jun 29]; 8(1):1-21. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1-21.1995>
14. Larsen S, Pope V, Johnson RE, Kennedy EJ. A manual of tests for syphilis. 9th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1998.
15. Buffet M, Grange PA, Gerhardt P, Carlotti A, Calvez C, Bianchi A, et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2020 Jun 3]; 127(10):2345-50. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700888>
16. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 Jun 16]; 16(1):45-51. Available from: <https://doi.org/10.1155/2005/597580>
17. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Jul 2]; 28(12):1581-93. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
18. Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Jun 22]; 33(5):e22890. Available from: <http://doi.org/10.1002/jcla.22890>
19. Berkowitz K, Baxi L, Fox HE. False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and diagnosis of syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 Sep [cited 2020 Jun 6]; 163(3):975-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91107-n](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91107-n)
20. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Jun 6]; 22(2):137-47. Available from: <https://doi.org/10.1128/CVI.00681-14>
21. Singh AE, Guenette T, Gratrix J, Bergman J, Parker P, Anderson B et al. Seroreversion of treponemal tests in infants meeting Canadian surveillance criteria for confirmed early congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Jun 15]; 32(3):199-202. Available from: <http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318273599c>
22. Organización Panamericana de la Salud - OPAS. Orientación para el diagnóstico de la sífilis en América Latina y el Caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2015 [citado 2020 out 26]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7707>
23. Holman KM, Wolff M, Seña AC, Martin DH, Behets F, Van Damme F, et al. Rapid plasma reagin titer variation in the 2 weeks after syphilis therapy. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Jun 30]; 39(8):645-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182536574>
24. World Health Organization - WHO. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>
25. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Jun 17]; 312(18):1905-17. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
26. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbedding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Jun 4]; 48(6):816-21. Available from: <https://doi.org/10.1086/597096>
27. Marra CM. Neurosyphilis. Continuum (Minneapolis, Minn.) [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Jun 20]; 21(6):1714-28. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde>
28. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Jun 9]; 381(14):1358-63. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1906228>
29. Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Jun 25]; 39(6):453-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde>
30. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantaló LC. Cerebrospinal fluid *Treponema pallidum*

- particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Jun 13]; 55(6):1865-70. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-17>
31. Chesney SOU, Kemp JE. Incidence of *Spirochaeta pallida* in cerebrospinal fluid during early stage of syphilis. *JAMA* [Internet]. 1924 [cited 2020 Jun 1]:736-40. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1924.02660220001001>
  32. Madiedo G, Ho KC, Walsh P. False-positive VDRL and FTA in cerebrospinal fluid. *JAMA* [Internet]. 1980 Aug [cited 2020 May 25]; 244(7):688-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1980.03310070038026>
  33. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* [Internet]. 1988 Dec [cited 2020 Jun 14]; 109(11):855-62. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-11-855>
  34. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Jun 25]; 52(1):68-72. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250072015>
  35. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. *Neurosyphilis*. New York: Oxford University Press; 1946.
  36. Musher DM. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the *tp47* gene: a new test for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Jun 4]; 63(9):1187-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw518>
  37. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Jun 25]; 45(3):147-51. Available from: <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000723>
  38. Peeling RW, YH. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Jun 19]; 82(6):439-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622868/pdf/15356937.pdf>
  39. Gliddon HD, Peeling RW, Kamb ML, Toskin I, Wi TE, Taylor MM. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Jul 15]; 93(S4):S3-15. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-053069>
  40. Tesfazghi MT, Anderson NW, Gronowski AM, Yarbrough ML. Clinical performance of the BioPlex 2200 syphilis total & RPR assay at a tertiary medical center with a high rate of syphilis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Jun 25]; 57(1):e01487-18. Available from: <http://doi.org/10.1128/JCM.01487-18>
  41. Marks M, Yin YP, Chen XS, Castro A, Causer L, Guy R, et al. Metanalysis of the performance of a combined treponemal and nontreponemal rapid diagnostic test for syphilis and yaws. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jun 10]; 63(5):627-33. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw348>
  42. Tescic V. Recent advances in syphilis testing. *AACC* [Internet]. Washington, D.C.: Clinical Laboratory News; 2017 [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.aacc.org/cln/articles/2017/december/recent-advances-in-syphilis-testing>
  43. Bazzo ML, Motta LR, Rudolf-Oliveira RCM, Bigolin A, Golfetto L, Mesquita F, et al. Evaluation of seven rapid tests for syphilis available in Brazil using defibrinated plasma panels. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 26]; 93(S4):S46-50. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053177>

Recibido en 21/08/2020  
Aprobado en 15/10/2020

Editora asociada: Taís Freire Galvão – [orcid.org/0000-0003-2072-4834](https://orcid.org/0000-0003-2072-4834)