

Sensibilidad de las pruebas treponémicas en donantes de sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe 2012-2014

Sensitivity of treponemal tests in blood donors at Hospital Pablo Tobon Uribe 2012-2014 / Sensibilidade das provas treponêmicas em doadores de sangue do Hospital Pablo Tobón Uribe 2012-2014

Sergio Jaramillo¹, Laura Nataly Higuaita², Juan José Castro², Gloria Eugenia Barco¹, Jorge Hernando Donado¹

Fecha de recibido:

21 de enero de 2018

Fecha de aprobación:

26 de abril de 2018

RESUMEN

Objetivo: el diagnóstico serológico de las pruebas para sífilis tiene un rango de falsos positivos que varía entre el 1 y 3% en el área del tamizaje de esta enfermedad infecciosa en donantes de sangre. El uso de las pruebas treponémicas y no treponémicas además de la implementación de nuevas técnicas como pruebas automáticas no treponémicas ha variado constantemente buscando mejorar sus parámetros de sensibilidad y especificidad. El objetivo de este estudio es evaluar la sensibilidad diagnóstica de las pruebas treponémicas y no treponémicas para el tamizaje de sífilis entre los donantes de sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Metodología: estudio observacional de corte transversal en el Hospital Pablo Tobón Uribe en realizado entre enero de 2012 y diciembre de 2014. Se registraron los resultados de 342 pacientes con serología positiva para sífilis por pruebas iniciales de tamizaje treponémica y no treponémicas y se utilizó el FTA-ABS como gold estándar para valoración de la sensibilidad de estas en el escenario de donación de sangre.

Resultados: los porcentajes de sensibilidad de las pruebas no treponémicas RPR y la prueba automatizada con sistema Architect fueron respectivamente: sensibilidad 29,3 % (IC 95% 22,9-35,6) y 99,53 (IC 95% 98,39-100).

Conclusiones: la prueba treponémica Architect difiere en cuanto sensibilidad en comparación con la prueba no treponémica RPR, en el escenario del tamizaje para sífilis en donantes de sangre la utilización del estándar de referencia permite disminuir la brecha de errores al detectar la enfermedad.

Palabras clave: sífilis; donantes de sangre; diagnóstico; enfermedades de transmisión sexual; cribado; sensibilidad y especificidad.

ABSTRACT

Objective: The serological diagnosis of syphilis has a range of false positives varying from 1 to 3%. The use of treponemal and nontreponemal tests for screening as well as the implementation of automatic methods has been changing constantly in an effort to improve sensitivity and specificity parameters. We assessed the sensitivity for the syphilis screening of treponemal and nontreponemal tests in blood donors at Hospital Pablo Tobón Uribe.

Methodology: An observational, cross-sectional study conducted from January 2012 to December 2014. Results from 342 patients were registered with positive serology by treponemal and nontreponemal tests, using the FTA-ABS as gold standard in the blood donors scenario.

Forma de citar este artículo:

Jaramillo S, Higuaita LN, Castro JJ, Barco GE, Donado JH. Sensibilidad de las pruebas treponémicas en donantes de sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe 2012-2014. Med U.P.B. 2018;37(2):125-130. DOI:10.18566/medupb.v37n2.a06

1. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
2. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:

Juan José Castro Palacio. castropalaciojuan@gmail.com

Results: The sensitivity percentages of the nontreponemal test RPR and the automatic test Architect were 29.3% (CI 95% 22.9-35.6) and 99.53% (CI 95% 98.39-100), respectively.

Conclusion: the Architect treponemal test has a better sensitivity than the nontreponemal test RPR. In the scenario of syphilis screening in blood donors, the treponemal test reduces the mistakes when detecting the infectious disease.

Keywords: syphilis; blood donors; diagnosis; sexually transmitted diseases; straining; sensibility and specificity.

RESUMO

Objetivo: o diagnóstico serológico das provas para sífilis tem uma faixa de falsos positivos que varia entre 1 e 3% na área da triagem desta doença infecciosa em doadores de sangue. O uso das provas treponêmicas e não treponêmicas ademais da implementação de novas técnicas como provas automáticas não treponêmicas há variado constantemente buscando melhorar seus parâmetros de sensibilidade e especificidade. O objetivo deste estudo é avaliar a sensibilidade diagnóstica das provas treponêmicas e não treponêmicas para a triagem de sífilis entre os doadores de sangue do Hospital Pablo Tobón Uribe.

Metodologia: estudo observacional de corte transversal no Hospital Pablo Tobón Uribe realizado entre janeiro de 2012 e dezembro de 2014. Se registraram os resultados de 342 pacientes com serologia positiva para sífilis por provas iniciais de triagem treponêmica e não treponêmicas e se utilizou o FTA-ABS como gold padrão para valorização da sensibilidade destas no cenário de doação de sangue.

Resultados: as porcentagens de sensibilidade das provas não treponêmicas RPR e a prova automatizada com sistema Architect foram respectivamente: sensibilidade 29,3% (IC 95% 22,9-35,6) y 99,53 (IC 95% 98,39-100).

Conclusões: a prova treponêmica Architect difere em quanto sensibilidade em comparação com a prova não treponêmica RPR, no cenário da triagem para sífilis em doadores de sangue a utilização do padrão de referência permite diminuir a brecha de erros ao detectar a doença.

Palavras chave: sífilis; doadores de sangue; diagnóstico; doenças de transmissão sexual; peneiração; sensibilidade e especificidade.

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección de transmisión sexual (ITS) multisistémica y crónica producida por *Treponema pallidum*, un microorganismo causante de una de las llamadas treponemosis, que clínicamente se caracteriza por episodios de enfermedad activa interrumpidos por lapsos de latencia^{1,2}. Según la Organización Mundial de la Salud se estima que al año aparecen 12 millones de casos nuevos de sífilis en el mundo y el 90% de estos se presentan en países en vía de desarrollo³. Su evolución clínica se divide en tres fases: primaria, con formación de lesiones cutáneas (chancros) en el lugar de entrada; fase secundaria, con signos clínicos de la enfermedad, lesiones mucocutáneas diseminadas. A partir de

esta fase se continúa con un prolongado período de latencia sin signos ni síntomas, pero con pruebas serológicas positivas, este a su vez puede ser latente temprano que abarca los primeros 11 meses y es potencialmente infeccioso y latente tardío que se caracteriza por el desarrollo de resistencia adquirida contra la infección; la fase terciaria o tardía, se presenta únicamente en un tercio de los pacientes no tratados y se manifiesta con lesiones mucocutáneas, osteoarticulares, parenquimatosas destructivas, vasculares (aortitis) o afectación del sistema nervioso central^{4,5}. Para el diagnóstico de la sífilis, según las recomendaciones de la FDA (por las siglas en inglés de U.S. Food and Drug Administration), se realizan pruebas serológicas de dos tipos, las no treponémicas (VDRL

y RPR — Reagina plasmática rápida—) basadas en antígenos y soluciones con cardiolipina, colesterol y lecitina que reaccionan con anticuerpos en el individuo afectado y treponémicas como FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption) que se utilizan como métodos de confirmación (estándar de referencia) tras un resultado positivo en VDRL o RPR⁶.

Sin embargo, las pruebas diagnósticas de todo tipo de agentes infecciosos, incluyendo *Treponema pallidum*, pueden ser influenciadas por variables como la población, la variabilidad genética del agente y el huésped, antecedentes del portador y la metodología utilizada en la prueba⁷, esto genera resultados falsos positivos, que en el caso de las pruebas no treponémicas varía entre 1 y 3% y existe ausencia de reactividad en un 25% de la población en la fase primaria de la infección⁸. Este aspecto representa un problema importante para la salud pública en general pero, afecta con un impacto de mayor magnitud a los bancos de sangre que reportan donantes con serología positiva para sífilis con incidencias entre 0,01 y 0,7% lo que genera pérdidas de donantes potenciales para transfusiones sanguíneas y disminuye el número disponible de unidades dentro del hospital^{3,9}. Es por esto por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la sensibilidad diagnóstica de las pruebas treponémicas en los donantes de sangre de un hospital universitario de tercer nivel de atención.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal, con el objetivo de determinar el rendimiento de las pruebas de tamizaje para sífilis en donantes de sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe en el período comprendido entre junio de 2012 y diciembre de 2014. A partir del año 2012, se exige a los bancos de sangre la realización de pruebas complementarias y confirmatorias para los marcadores serológicos que por pruebas de tamización dan resultados reactivos. El banco de sangre del Hospital determinó realizar la prueba de RPR y de FTA-ABS como pruebas complementarias y confirmatorias respectivamente para sífilis. El Hospital es una institución de carácter general, de tercer nivel de atención que tiene un banco de sangre categoría A y recibió 32 825 donantes durante el período de estudio. La base de datos tabulada en Excel incluye los resultados de las pruebas de tamización y confirmación realizadas según el protocolo para enfermedades infecciosas en bancos de sangre, estandarizado en Colombia y complementado por el Hospital Pablo Tobón Uribe, el criterio de inclusión a esta base de datos es la reactividad inicial de la prueba presuntiva realizada al donante.

El orden de ejecución de las pruebas treponémicas fue de la siguiente manera: la primera de ellas es la prueba treponémica Abbott Syphilis TP, realizada en el sistema Architec cuyo valor reactivo recomendado por el fabricante es igual o mayor que 1, los valores entre 0.9 y 1 pertenecen a la zona gris e igualmente se toman como reactivos¹⁰. A las serologías que por el anterior sistema Architec resultaran positivas (>1 o zona gris 0,9 - 1) se someterían a una prueba de aglutinación no treponémica RPR en donde las muestras tienen resultado reactivo o no reactivo por la aglutinación¹¹. Adicionalmente, a todos los donantes reactivos para ambas pruebas se les realiza FTA-ABS como prueba de referencia o gold estándar con resultados positivos o negativos¹². Por medio de la información obtenida de la base de datos, se ejecutó una tabla de contingencia comparando la prueba Architect y RPR con los reactivos positivos del gold estándar FTA-ABS, al igual que el cálculo de la sensibilidad con intervalos de confianza (IC) de 95%. Para estos cálculos se utilizó el paquete estadístico EPIDAT versión 3.1.

Se considera una investigación sin riesgo de acuerdo con la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993, según el Artículo 11 y fue aprobada por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe.

RESULTADOS

Entre junio de 2012 y diciembre de 2014 se estudiaron 32 825 donantes de sangre o plaquetas del banco de sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe, de estos 342 (1.04%) resultaron con serologías reactivas para sífilis en la prueba treponémica inicial. A estos se les realizó adicionalmente la prueba de RPR (no treponémica) y FTA-ABS (treponémica), con el fin de determinar el estado serológico de los donantes y brindar una asesoría efectiva.

En la Tabla 1 se exponen las características de la población donante. El rango de edad estuvo entre 18 y 65 años con un promedio de 42.8; el 57.3% fue del sexo masculino.

Se identificaron los valores mínimos y máximos de lectura en el equipo Architec para los diferentes estados serológicos del donante así: para un falso reactivo fueron lectura menor 0.96 y mayor 33,8; para donantes con cicatriz serológica la lectura menor 0.92 y la mayor 37.85 y los valores para sífilis latente fueron lectura menor 1.99 y la mayor 50.75.

De las 342 serologías estudiadas, 65 (19%) tuvieron RPR reactivo y 215 (62.8%) de ellas fueron reactivas para FTA-ABS. En la Tabla 2 se presentan las sensibilidades de cada prueba.

Tabla 1. Características de la población y reactividad a cada una de las pruebas para Sífilis.

| Número de donantes con prueba reactiva inicial | 342 |
|--|--------------------------|
| Año | |
| 2012 (junio a diciembre) | 88 (25.7%) |
| 2013 | 131 (38.3%) |
| 2014 | 123 (35.9%) |
| Tipo de donante | |
| Reposición | 12 (3.5%) |
| Voluntario no repetitivo | 57 (16.6%) |
| Voluntario primera vez | 250 (73.0%) |
| Voluntario repetitivo | 23 (6.7%) |
| Género | |
| Mujeres | 146 (42.6%) |
| Hombres | 196 (57.3%) |
| Edad* Me (RIQ) [rango] | 45 (31.3 – 54) [18 – 65] |
| Tipo de prueba | |
| Prueba treponémica ARCHITEC >0,9 | |
| Promedio lectura ± (DE) [rango] | 12.7 ± (11.9) [0.9-50.8] |
| Mediana Me (RIQ) | 8.1 (2.45 – 20.8) |
| RPR | |
| Reactiva (R) | 65 (19%) |
| No reactiva (NR) | 277 (81%) |
| FTA-ABS | |
| Reactiva (R) | 215 (62.8%) |
| No reactiva (NR) | 127 (37%) |

*Me: mediana RIQ: rango intercuartílico
DE: Desviación estándar.

Tabla 2. Sensibilidad diagnóstica en serología para sífilis.

| PRUEBA | SENSIBILIDAD % |
|----------|-------------------|
| RPR | 29,3 (22.9-35.6) |
| ARCHITEC | 99.53 (98.39-100) |

*Patrón de referencia: FTA-ABS.

DISCUSIÓN

Las guías actuales de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos para la tamización de sífilis en donantes de sangre re-

comiendan la utilización de pruebas no treponémicas, seguidas del estándar de referencia que son las pruebas treponémicas^{12,13}. En nuestros resultados, los índices diagnósticos para la prueba con sistema Architec poseen una alta sensibilidad en la cual si el resultado para dicha prueba es negativo casi que se podría descartar la posibilidad que el producto sanguíneo tenga microorganismos treponémicos en su contenido. La prueba RPR por el contrario tuvo una baja sensibilidad. El RPR era el test no treponémico más usado para la tamización en bancos de sangre en Colombia, debido a la publicación de la circular N. 0082 de 2011 emitida por el Instituto Nacional de Salud se exige la realización de pruebas treponémicas para la tamización de sífilis en los donantes de sangre^{12,14}.

La positividad de la prueba puede cambiar de acuerdo con la incidencia de la enfermedad en determinada región geográfica, y a la aparición de otros factores como enfermedades autoinmunes, embarazo, infecciones virales, neoplasias malignas y edad avanzada³. Aun estas pruebas no treponémicas pueden ser negativas en el 30 a 50% de los pacientes con sífilis primaria ya que estos test solo son reactivos hasta una semana después de la aparición del chancro¹⁵. En el caso de nuestros resultados el RPR demostró un porcentaje de falsos negativos del 70,7% comparado con la prueba de referencia.

Como se había reportado previamente las pruebas treponémicas automatizadas tienen una sensibilidad clínica alta, del 93,9%¹⁶, en el caso del sistema Architec esta aumentó al 99,5%. Dicha prueba también cambia de reactividad de acuerdo con el estadio de la enfermedad.

Se debe tener en cuenta que las pruebas treponémicas y no treponémicas se usan para el diagnóstico de la infección, mientras que en el contexto de la tamización donde hay población de bajo riesgo puede haber incremento de los falsos positivos durante su aplicación^{15,16}. En este trabajo la población donante voluntaria de primera vez (que es lo más parecido a población general) representó el 73% (250 donantes) de los reactivos y 23 donantes (6,7%) fueron voluntarios repetitivos a los que en donaciones previas solo se les había realizado la prueba de RPR y que debido al cambio de tecnología de prueba no treponémica a prueba treponémica; se lograron detectar las cicatrices serológicas y las sífilis activas.

Dentro de las fortalezas del estudio puede destacarse que toda la información fue tomada de una base de datos previamente realizada a partir de la tamización con un protocolo establecido en el ámbito nacional para los bancos de sangre, adicionalmente, el análisis e interpretación de los resultados fue elaborado por un equipo ajeno al personal que ejecutó las pruebas de tamización.

Un hallazgo del estudio fue que las lecturas en el equipo Architec mostraron un valor mínimo que no permite modificar con tranquilidad el valor mínimo de

Tabla 3. Sensibilidad diagnóstica en serología para sífilis.

| Prueba | Resultado | | |
|----------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|
| Architec | Reactivo | Reactivo | Reactivo |
| RPR | No reactivo | Reactivo | No reactivo |
| FTA-ABS | No reactivo | Reactivo | Reactivo |
| Interpretación | Falso reactivo | Sífilis activa o latente | Cicatriz serológica de sífilis |

punto de corte para los donantes que se deben excluir y por ende las unidades que se deben descartar; lo cual implica que el punto de corte propuesto por la técnica no se puede modificar.

El estudio tiene varias limitaciones, una de ellas es que se basó únicamente sobre pruebas positivas en el tamizaje de sífilis; pero, no tiene una muestra sobre resultados negativos que permitan apreciar la especificidad de las pruebas. A pesar de que la muestra de la población fue obtenida de una base de datos del banco de sangre, cuyos pacientes fueron previamente por una fase de tamización de encuestas y entrevistas rigurosas, la búsqueda de resultados más significativos necesitaría la inclusión en el diseño de la población que fue descartada en esta fase de la donación sangre. Otra limitación del estudio es el posible sesgo de verificación, ya que a los pacientes con pruebas de tamizaje negativos no se les realizó la prueba confirmatoria.

Los hallazgos de este estudio tienen una implicación clínica importante, debido a que la prueba treponémica de tamización (Architec) utilizada en los donantes, por su alta sensibilidad permite descartar la infección en las unidades de sangre donadas. El RPR y el FTA ABS como pruebas adicionales y de confirmación permiten aclarar el estado serológico del donante, disminuir la brecha de

errores al detectar la sífilis en sus diferentes estadios y la posterior pérdida de unidades sanguíneas (Ver Tabla 3).

La normatividad vigente en Colombia determina que todas las unidades que presenten resultados presuntivos reactivos se descartan, aunque se demuestre que es una cicatriz serológica o un falso positivo. Se recomienda por tanto, a los bancos de sangre, sin importar el tipo de categoría, realizar la nueva prueba treponémica por el alto nivel de sensibilidad alcanzado por la misma, para descartar la infección en las unidades de sangre en donantes como prueba inicial en el protocolo de detección de marcadores serológicos de la enfermedad.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Lafond RE, Lukehart S a. Biological Basis for Syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):29–49.
2. Giacani L, Lukehart S a. The endemic treponematoses. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):89–115.
3. Kaur G, Kaur P. Syphilis testing in blood donors: an update. *Blood Transfus [Internet].* 2015 Nov 21 [cited 2015 Jan 14];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545876>
4. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin North Am [Internet].* 2013 Dec [cited 2015 Jan 14];27(4):705–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275265>
5. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: A reemerging infection. *Am Fam Physician.* 2012;86(5):433–40.
6. OCOD. Guidance for industry recommendations for screening, testing, and management of blood donors and blood and blood components based on screening tests for syphilis. OCOD Silver Spring. 2014.
7. Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, Poole F, et al. Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nat Rev Microbiol [Internet].* 2006 Sep [cited 2014 Jul 15];4(9 Suppl):S21–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034069>
8. Garza-Velasco R, Gómez-Pérez L, Manero-Brito S. La sífilis y los principales factores de virulencia de *Treponema pallidum*. México UNAM, Fac Química, Dep Biol. :1–27.

9. Pallavi P, Ganesh CK, Jayashree K, Manjunath G V. Seroprevalence and trends in transfusion transmitted infections among blood donors in a university hospital blood bank: a 5 year study. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2011 Mar [cited 2015 Jan 14];27(1):1–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3102503&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. ABBOTT. Syphilis TP. Tokyo, Japan: ABBOTT. 2009;1–5.
11. HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica. Syphilis RPR test. *Wiesbaden, Alem Hum Gesellschaft für Biochem und Diagnostica*. 2004;(7):4–9.
12. Cadavid Lotero M., Agudelo Salas I, Moreno A N. Prueba Confirmatoria Para Sífilis - FTA-ABS Instituto Colombiano de Medicina Tropical. *Guía Dign Inst Colomb Med Trop*. 2010;1–5.
13. Baião a. M, Kupek E, Petry a. Reverse algorithm for syphilis screening more than halved false positive test results in Brazilian blood donors. *Transfus Med*. 2014;24(1):64–6.
14. Instituto Nacional de Salud Colombia. Respecto a la confirmación, asesoría, canalización a los servicios de salud y reporte al sistema de vigilancia epidemiológica, de donantes de sangre con pruebas tamiz doblemente reactivas para marcadores infecciosos en bancos de sangre de Colombia. *Inst Nac Salud Colomb*. 2010;(1):1–123.
15. Cable RG. Evaluation of syphilis testing of blood donors. *Transfus Med Rev*. 1996;10(4):296–302.
16. Orton S. Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we need to know. *Transfus Med Rev*. 2001;15(4):282–91.