

Prueba RPR-Carbón (Centis, Cuba) en líquido cefalorraquídeo como alternativa para el diagnóstico de neurosífilis

Cerebrospinal fluid RPR-Carbon test (Centis, Cuba) as an alternative for diagnosis of neurosyphilis

**Dr.C Islay Rodríguez González; MSc. Angel Alberto Noda Ramos;
Téc. Eduardo Echevarria Pérez**

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

Estimado Doctor:

Como es conocido, para el diagnóstico serológico de la sífilis se emplea la combinación de pruebas no treponémicas (pesquisa) y pruebas treponémicas (confirmatorias). Entre las primeras se destacan las pruebas VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y RPR (*Rapid Plasma Reagin*). El antígeno para ambas está compuesto por una suspensión de lípidos complejos formada por cardiolipina (fosfolípido extraído del corazón de buey), lecitina y colesterol; y en el caso particular de la RPR se le adiciona partículas de carbón para la visualización macroscópica de la reacción antígeno-anticuerpo.¹

Atendiendo a la presentación clínica de la enfermedad las muestras idóneas para la búsqueda de anticuerpos no treponémicos o reaginas son: suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Para este último la prueba RPR no ha sido recomendada,¹ tema controversial desde hace años a nivel internacional, persistiendo la VDRL como prueba de referencia para este tipo de muestra. Los estudios de evaluación de la RPR con LCR, según la literatura revisada, son escasos y difieren en el fabricante del diagnosticador. Algunos sugieren el uso del LCR para el diagnóstico de neurosífilis mediante esta prueba;^{2,3} sin embargo, otros descartan esta

alternativa pues plantean que con la misma se obtienen resultados falsos positivos o falsos negativos.^{4,5}

Con el objetivo de demostrar la utilidad de la prueba RPR-Carbón (Centis, Cuba) en LCR se realizó, durante septiembre de 2013, en el Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas del Instituto "Pedro Kourí" (LNRE-IPK) una investigación de servicios y sistemas para la validación parcial de esta prueba utilizando la mencionada muestra.

Para ello se emplearon las 118 muestras controles de LCR de pacientes con sospechas clínicas de neurosífilis estudiadas durante 2008-2013 y conservadas en la seroteca del LNRE-IPK; de ellas, seis con diferentes grados de reactividad y 112 con resultados no reactivos por VDRL (Centis, Cuba y Spinreact S.A., España). También se usaron 19 especímenes de LCR no reactivos por VDRL procedentes de pacientes con sospechas de otras infecciones causantes de síndromes neurológicos. Todas las muestras estaban conservadas a -20°C. A cada una de ellas se le realizó la RPR-Carbón (Centis, Cuba) siguiendo las instrucciones del productor para muestras de sueros, y paralelamente se les aplicó la VDRL-Plus (Centis, Cuba), según fabricante y agitando la reacción durante 8 minutos, para corroborar los resultados de referencia. Las lecturas de cada prueba se ejecutaron por dos analistas.

A partir de los resultados obtenidos y con ayuda del paquete estadístico Epidat v3,1 se determinaron los parámetros de desempeño de la prueba RPR, así como la concordancia entre los resultados de las pruebas.

En la tabla se presentan los valores de los parámetros de desempeño de la RPR en relación a la VDRL al utilizar las muestras de LCR de pacientes con sospechas de neurosífilis. Los principales factores considerados en la evaluación y estandarización de las pruebas serológicas para sífilis son la sensibilidad y especificidad y como se puede apreciar estos alcanzan valores elevados. Igualmente ocurre con el valor predictivo negativo; sin embargo, el valor predictivo positivo no posee igual característica lo que está dado por la prevalencia baja de la enfermedad o la ausencia de respuesta de anticuerpos en las muestras utilizadas.

La no detección de respuesta de anticuerpos en LCR no excluye el diagnóstico de neurosífilis en pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de la misma.⁶

Los resultados mostraron también una concordancia global o índice de validez elevada entre ambas pruebas (99,27%; IC 95%: 97,48-100%), y un valor de Kappa global excelente (0,9193; IC 95%: 0,7621-1,0000). Solo para una muestra control se obtuvo resultados discordantes (VDRL-Plus no reactiva y RPR-Carbón débil reactiva).

Todas las muestras de pacientes con sospechas de otras entidades infecciosas diferentes a neurosífilis resultaron no reactivas por RPR-Carbón y VDRL-Plus, lo que sugiere que el empleo de LCR en la prueba RPR-Carbón (Centis, Cuba) no ocasiona resultados falsos positivos en pacientes con otras infecciones neurológicas. Igualmente se constató la no ocurrencia de resultados falsos negativos en relación a la VDRL-Plus, pues las muestras reactivas por esta última también lo fueron por RPR-Carbón. Se debe mencionar que las diferencias en las reactividades observadas por ambas pruebas en un mismo espécimen consistieron en una dilución.

El índice de Youden demuestra que la RPR con LCR, en relación a la VDRL, es una prueba diagnóstica casi perfecta, y las razones de verosimilitud señalan además

que la RPR es mucho más probable que sea reactiva entre los individuos enfermos que en los no enfermos, hallazgos que avalan el empleo del LCR.

Estos resultados concuerdan con los encontrados por Castro *et al.*, quienes concluyen que no hay razón para que la prueba RPR no sea utilizada en el diagnóstico de la neurosífilis.² Además soportan la idea de que no se debe cuestionar la prueba por los resultados no satisfactorios obtenidos a partir de un producto en específico, ya que las concentraciones de cardioplipina, lecitina y colesterol pueden variar ligeramente entre fabricantes, así como el tamaño de las partículas de carbón añadidas a la suspensión antigénica, aspectos que influyen en la reacción y lectura del ensayo.

Según los lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la sífilis, los resultados positivos en la VDRL con LCR no deben ser utilizados como únicos criterios para el diagnóstico de neurosífilis, condición que se propone cumplir con la RPR. Un resultado reactivo en ausencia de contaminación de la muestra con sangre confirma el diagnóstico; sin embargo, se deben tener en cuenta otros ensayos, fundamentalmente en los casos en que la VDRL o RPR resulta no reactiva, tales como pruebas serológicas treponémicas, conteo de leucocitos, determinación de los niveles de glucosa y concentración de proteínas en el LCR.^{7, 8}

Los resultados de esta investigación sugieren el empleo de la RPR-Carbón (Centis, Cuba) en LCR como alternativa para el diagnóstico de neurosífilis. Ello podría contribuir a la reducción de los costos en laboratorios de pocos recursos pues no será necesario el uso de láminas de cristal excavadas (frágiles y de difícil adquisición), así como de microscopios indispensables para la realización de la VDRL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(1):1-21.
2. Castro R, Prieto ES, da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: An evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. *J Clin Lab Anal.* 2008;22(4):257-61.
3. Zhu L1, Gu X, Peng R, Wang C, Gao Z, Zhou P, Gao Y, Shi M, Guan Z, Seña AC. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) Toluidine Red Unheated Serum Test and the CSF Rapid Plasma Reagin Test with the CSF Venereal Disease Research Laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):736-40.
4. Larsen SA, Hambie EA, Wobig GH, Kennedy EJ. 1985. Cerebrospinal fluid serologic test for syphilis: Treponemal and nontreponemal tests. In: R Morisset, E Kurstak, editors. *Advances in Sexually Transmitted Diseases.* Utrecht, The Netherlands: VNW Science Press. p 157-162.
5. Marra CM, Tantalo 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.* 2012;39(6):453-57.

6. Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, Serhir B, Deligne B, Tremblay C, *et al.* Early Syphilis Neurosyphilis in HIV-Infected Patients with early syphilis. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4060-66.
7. Pastuszczak M, Wojas-Pelc A. Current standards for diagnosis and treatment of syphilis: selection of some practical issues, based on the European (IUSTI) and U.S. (CDC) guidelines. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(4):203-10.
8. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. En: Biller J, Ferro JM eds. *Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III*; Vol. 121 (3rd series); USA: Elsevier B.V. 2014;1461-72.

Recibido: 12 de mayo de 2015.

Aprobado: 21 de junio de 2015.

Dr.C. Islay Rodríguez González. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".
Avenida Novia del Mediodía, km 6 ½. La Lisa. La Habana, Cuba. Correo electrónico:
islay@ipk.sld.cu