



## Diagnóstico basado en laboratorio de sífilis: múltiples aspectos a tener en cuenta para la elección de las pruebas diagnósticas.

Marvin Durán Delgado<sup>1,2</sup>, Francisco Rodríguez Amador<sup>1,3</sup>

**AFILIACIONES:** <sup>1</sup>Laboratorio clínico, Hospital San Juan de Dios, Caja costarricense del seguro social, San José, Costa Rica; <sup>2</sup>Escuela de medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; <sup>3</sup>Facultad de microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

*Treponema pallidum subespecie pallidum (T. pallidum)* es el agente etiológico de la sífilis. El principal mecanismo de transmisión es por la vía sexual, se ha caracterizado también la transmisión vía hemocomponentes y la transmisión vertical. En ausencia de tratamiento la historia natural de esta enfermedad se caracteriza por 3 etapas, con un estado de latencia asociado, durante el cual suele ser frecuente que no se desarrollen signos y síntomas de la infección (Ghanem et al., 2020).

De acuerdo con los datos registrados por el Ministerio de salud para la semana epidemiológica 47 del año 2025 se reportaron 2654 casos de sífilis que en comparación con el mismo periodo en 2024 representaron un incremento del 14% (Ministerio de salud Costa Rica, 2025), estos datos nos agrupan dentro del grupo de países donde la prevalencia de esta infección está en aumento.

En este contexto el rol del laboratorio clínico en el diagnóstico de sífilis consiste en proveer y asegurar la correcta ejecución y reporte de pruebas de laboratorio que apoyen el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad.

En años recientes ha sido evidente como la oferta de pruebas treponémicas y pruebas no treponémicas se ha diversificado en el mercado nacional, más allá de si las pruebas están o no aprobadas para diagnóstico *in vitro* (IVD) la pregunta que el laboratorio debe hacerse esta más relacionada a cuál es el uso previsto aprobado para cada prueba, lo que en lenguaje llano es el reflejo del nivel de evidencia que se posee de que una prueba diagnóstica ofrece un perfil de seguridad y eficacia lo suficientemente robusto como para que su información sirva como base para la toma de decisiones en un contexto específico.

Actualmente el diagnóstico de laboratorio de la sífilis está enfocado en la detección de anticuerpos inducidos por la exposición al *T. pallidum* o anticuerpos que se desarrollan como consecuencia de sus mecanismos de lesión tisular.

**Dirección para correspondencia,**  
dirigida a:

Marvin Durán Delgado  
mdurand@ccss.sa.cr

**Recibido:** 9 de marzo del 2026

**Aceptado:** 17 de marzo 2026

**Publicado:** 30 de marzo del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución–NoComercial–Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

En primer lugar, se tiene a las pruebas no treponémicas (PNT). Este tipo de pruebas se enfocan en la detección de anticuerpos contra antígenos lipoidales, dentro de los cuales se tienen derivados del colesterol, cardiolipinas y fosforilcolina. Estos antígenos están presentes tanto en la bacteria como en los tejidos del hospedero e inducen la producción de anticuerpos de isotipo IgG e IgM denominados reaginas (Belisle et al., 1994).

Para la realización de PNT en Costa Rica están disponibles los reactivos VDRL y la reagina plasmática rápida (RPR), esta última también está disponible en formatos automatizados. En general están aprobadas como tamizaje de sífilis y como mecanismo para monitorear la actividad de la enfermedad.

En cuanto al diagnóstico, las PNT se pueden usar en el algoritmo clásico como prueba de tamizaje o en el algoritmo reverso como mecanismo de confirmación de los resultados de las pruebas treponémicas (PT) positivas. Dado que estas pruebas suelen ser reactivas entre la tercera y cuarta semana después de la infección es de esperar que su desempeño en la sífilis primaria sea moderado con referencia a las pruebas directas, su desempeño máximo se alcanza en sífilis secundaria y durante la latencia temprana. Durante la sífilis terciaria su desempeño suele ser más bajo en virtud de la seroreversión fenómeno que puede ocurrir aun en ausencia de tratamiento (Peeling et al., 2017)

Un aspecto a tener en cuenta son fenómenos de zona, razón por la cual los laboratorios deben tomar precauciones e incluir una predilución inicial en casos donde el estado de reactividad de la muestra genere dudas o a petición explícita del médico tratante. Por otro lado, la determinación de reaginas tiene como debilidad su falta de especificidad, es conocido que varias patologías infecciosas, neoplásicas o autoinmunes pueden generar resultados falsamente positivos. Algunos estudios longitudinales han estimado frecuencias de hasta el 11% (Matthias et al., 2019).

En cuanto a su rol en el monitoreo de la enfermedad, la seroreversión suele ser tomada como un indicador de éxito terapéutico lo que se define como la disminución de los títulos de reaginas 4 veces respecto al título inicial. El periodo que toma la seroreversión suele ser de 12 meses, aunque en otros pacientes el periodo podría ser mayor (Papp et al., 2024).

Durante el monitoreo algunos pacientes podrían experimentar una respuesta serológica incompleta, generalmente en este grupo se clasifican aquellos pacientes que no han alcanzado la disminución de 4 veces el título de reaginas respecto al basal. Una explicación alterna para este fenómeno es el estado conocido como "serofast", que se caracteriza por un estado de persistencia serológica de las reaginas, no hay una explicación universalmente aceptada para este fenómeno, pero los pacientes clasificados como "serofast" parecen haber alcanzado la curación clínica (Tong et al., 2013).

El VDRL y la RPR no son pruebas equivalentes, por lo cual para su monitoreo se le debe ofrecer al paciente la misma PNT durante todo el proceso, para de este modo tener seguridad de que los resultados de la prueba están reflejando la verdadera condición del paciente (Papp et al., 2024). Adicionalmente, en el caso de implementar RPR se debe realizar un trabajo previo en establecer equivalencias entre los títulos y las cuantificaciones provistas por los equipos automatizados con la parte clínica.

En segundo lugar, se tiene a las pruebas treponémicas (PT). Estas pruebas se diseñaron para detectar anticuerpos específicos contra *T. pallidum* (AT). Su periodo de ventana estimado oscila entre las 2 y 4 semanas posteriores a la infección. En general pueden detectar IgM durante la fase más aguda de la enfermedad, posterior a este proceso esta inmunoglobulina suele serorevertirse y su detección el resto de la vida suele ser improbable aun en casos de reinfección. El isotipo más importante es la IgG, que suele ser positiva durante toda la vida (Satyaputra et al., 2021). Las PT solamente tienen utilidad clínica como prueba confirmatoria en los algoritmos clásicos o como prueba de tamizaje en los algoritmos inversos, no son útiles para monitorear el éxito terapéutico, la actividad de la enfermedad ni para confirmar reinfecciones, las PNT parecen ser el mecanismo más confiable para confirmar una reinfección, un caso se considera sospechoso de reinfección cuando un sujeto experimenta un incremento de 4 veces el título basal de reaginas de forma sostenida durante dos o más semanas (Papp et al., 2024).

En el mercado actualmente están disponibles inmunoensayos completamente automatizados basados en antígenos recombinantes, estos han sustituido paulatinamente las pruebas clásicas como el FTA-ABS y las técnicas de hemaglutinación.

Actualmente se acepta que el diagnóstico basado en laboratorio de la sífilis requiere de la combinación de las PNT y las PT, para este fin hay dos aproximaciones. El algoritmo tradicional inicia con una PNT como prueba de tamizaje en caso de que la prueba este reactiva se titula el suero a punto final y se confirma el resultado con una PT, según lo comentado anteriormente esta aproximación podría dar lugar a resultados falsamente negativos en sífilis primaria, latente tardía y sífilis terciaria de modo que el laboratorio debería garantizar el acceso a una PT en caso de que el medico así la requiera. El algoritmo reverso inicia con una PT, cuando el resultado es positivo se realiza una PNT que en caso de ser reactiva se titula al punto final, en caso de PNT no reactiva se debe realizar una segunda PT con un método distinto al de entrada para confirmar su positividad (Chevalier et al., 2025).

En casos mas complejos actualmente solo las PNT ofrecen un punto de partida seguro y eficaz para el diagnóstico. En el caso de la sífilis congénita actualmente se considera que si el título del infante es 4 veces mayor que el materno hay una gran probabilidad de sífilis congénita (Schmitz et al., 1994), un detalle muy importante es que al realizar la comparación de los títulos entre la madre y el infante se debe utilizar la misma PNT (Papp et al., 2024)

El problema con las PT es que al igual que en otras serologías los hijos nacidos de madres seropositivas experimentarían interferencia por anticuerpos maternos, lo que contraindica el uso de PT que detectan IgG o anticuerpos totales por periodos de al menos 18 meses. Por otro lado, a pesar de que existen PT enfocadas en detectar IgM, pero su desempeño específico para apoyar el diagnóstico de sífilis congénita es muy variable entre los distintos estudios y actualmente ninguna prueba comercialmente disponible está aprobada con ese uso previsto específico (Satyaputra et al., 2021) (Stafford et al., 2024).

Finalmente, en la investigación de la neurosífilis el VDRL es la única prueba de laboratorio aprobada por las agencias reguladoras con uso previsto para colaborar en su diagnóstico, al parecer no hay reactivos de RPR en el mercado que cumplan con este uso previsto. Se considera que la prueba tiene buena especificidad, pero su sensibilidad suele ser baja, de modo que una prueba negativa no descarta el diagnóstico (Ropper, 2019).

La historia de las PT en neurosífilis es compleja, la literatura ha sido consistente en indicar que las PT diseñadas para suero tienen una sensibilidad aceptable, pero poco específicas para el diagnóstico de neurosífilis, en virtud del estado del arte nuestra hipótesis es que esta falta de especificidad está asociada a la dificultad para establecer si los AT se generaron a nivel del SNC, lo que se conoce como síntesis intratecal, o bien corresponden a una detección de los anticuerpos circulantes que difunden a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Adicionalmente, la inflamación puede alterar de forma significativa la permeabilidad de la BHE añadiendo un nivel de complejidad adicional. Para manejar de mejor manera el riesgo de resultados falsamente positivos de PNT o PT en LCR se puede tomar en cuenta que su realización e interpretación tiene mucho más sentido en pacientes con pruebas serológicas reactivas para sífilis en suero (Albright et al., 1991), este primer paso colabora a aumentar la sospecha pero no aborda la invasión o afectación del SNC, es por eso que en los años venideros se debe prestar especial atención al desarrollo de los productos enfocados en el cálculo de índice de síntesis intratecal o en las pruebas de detección de ácidos nucleicos.

A modo de conclusión, en 2024 los centros para el control y prevención de las enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) actualizaron las recomendaciones para las pruebas de laboratorio de sífilis en dicho país, este mismo ejercicio es realizado por los CDC con forma regular para diversas patologías. A conocimiento de los autores estos ejercicios de actualización no se realizan de forma regular en nuestro país y las recomendaciones y lineamientos existentes para esta y otras patologías no parecen seguir el mismo procedimiento de recopilación y emisión de recomendaciones sobre la base del paradigma del laboratorio basado en evidencia. Este es un reto pendiente tanto para las autoridades sanitarias como para la academia y las organizaciones gremiales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Albright, R. E., Christenson, R. H., Emler, J. L., Graham, C. B., Estevez, E. G., Wilson, M. L., Reller, L. B., & Schneider, K. A. (1991). Issues in cerebrospinal fluid management. CSF Venereal Disease Research Laboratory testing. *American Journal of Clinical Pathology*, 95(3), 397–401. <https://doi.org/10.1093/ajcp/95.3.397>
- Belisle, J. T., Brandt, M. E., Radolf, J. D., & Norgard, M. V. (1994). Fatty acids of *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins. *Journal of Bacteriology*, 176(8), 2151–2157. <https://doi.org/10.1128/jb.176.8.2151-2157.1994>
- Chevalier, F. J., Bacon, O., Johnson, K. A., & Cohen, S. E. (2025). Syphilis: A Review. In *JAMA* (Vol. 334, Number 21, pp. 1927–1940). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.17362>
- Ghanem, K. G., Ram, S., & Rice, P. A. (2020). The Modern Epidemic of Syphilis. *New England Journal of Medicine*, 382(9), 845–854. <https://doi.org/10.1056/nejmra1901593>
- Matthias, J., Klingler, E. J., Schillinger, J. A., Keller, G., Wilson, C., & Peterman, T. A. (2019). Frequency and characteristics of biological false-positive test results for syphilis reported in Florida and New York city, USA, 2013 to 2017. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(11). <https://doi.org/10.1128/JCM.00898-19>
- Ministerio de salud Costa Rica. (2025). *Boletines Epidemiológicos 2025*. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca/material-educativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmision-vectorial/boletines-epidemiologicos-2025?format=html&limit=20&limitstart=20>
- Papp, J. R., Park, I. U., Fakile, Y., Pereira, L., Pillay, A., & Bolan, G. A. (2024). CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. *MMWR Recommendations and Reports*, 73(1), 1. <https://doi.org/10.15585/MMWR.RR7301A1>
- Peeling, R. W., Mabey, D., Kamb, M. L., Chen, X. S., Radolf, J. D., & Benzaken, A. S. (2017). Primer: Syphilis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
- Papp, J. R., Park, I. U., Fakile, Y., Pereira, L., Pillay, A., & Bolan, G. A. (2024). CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. *MMWR Recommendations and Reports*, 73(1), 1. <https://doi.org/10.15585/MMWR.RR7301A1>
- Peeling, R. W., Mabey, D., Kamb, M. L., Chen, X. S., Radolf, J. D., & Benzaken, A. S. (2017). Primer: Syphilis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
- Papp, J. R., Park, I. U., Fakile, Y., Pereira, L., Pillay, A., & Bolan, G. A. (2024). CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. *MMWR Recommendations and Reports*, 73(1), 1. <https://doi.org/10.15585/MMWR.RR7301A1>
- Peeling, R. W., Mabey, D., Kamb, M. L., Chen, X. S., Radolf, J. D., & Benzaken, A. S. (2017). Primer: Syphilis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
- Ropper, A. H. (2019). Neurosyphilis. *New England Journal of Medicine*, 381(14), 1358–1363. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1906228>
- Satyaputra, F., Hendry, S., Braddick, M., Sivabalan, P., & Norton, R. (2021). *The Laboratory Diagnosis of Syphilis*. <https://doi.org/10.1128/JCM.00100>
- Schmitz, J. L., Gertis, K. S., Mauney, C., Stamm, L. V., & Folds, J. D. (1994). Laboratory diagnosis of congenital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1(1), 32–37. <https://doi.org/10.1128/cdli.1.1.32-37.1994>
- Stafford, I. A., Workowski, K. A., & Bachmann, L. H. (2024). Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. *New England Journal of Medicine*, 390(3), 242–253. <https://doi.org/10.1056/nejmra2202762>
- Tong, M. L., Lin, L. R., Liu, G. L., Zhang, H. L., Zeng, Y. L., Zheng, W. H., Liu, L. L., & Yang, T. C. (2013). Factors Associated with Serological Cure and the Serofast State of HIV-Negative Patients with Primary, Secondary, Latent, and Tertiary Syphilis. *PLOS ONE*, 8(7), e70102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070102>