

# REACCIONES SEROLÓGICAS PARA SÍFILIS PRESUNTAMENTE POSITIVAS FALSAS EN LA AMÉRICA CENTRAL

## I. INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN\*

POR GENEVIEVE STOUT, M.A.<sup>1</sup>, MIGUEL GUZMÁN<sup>2</sup> Y NEVIN  
S. SCRIMSHAW, Ph.D., M.D.,<sup>3, 4</sup> Guatemala, Guatemala

*Del Centro de Adiestramiento e Investigación de Enfermedades Venéreas<sup>5</sup> y el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá<sup>6</sup>*

El problema de las reacciones biológicas positivas falsas en las pruebas serológicas de sífilis, ha adquirido creciente importancia durante los últimos diez años debido a: (a) mayor reconocimiento de la existencia de esas reacciones; (b) empleo más generalizado de las pruebas sanguíneas para sífilis; (c) mayor sensibilidad y especificidad de los métodos nuevos y de los ya existentes, y (d) disminución de la incidencia de la sífilis en ciertas zonas. Esto último significa que el potencial biológico positivo falso se vuelve más importante con la disminución de reacciones positivas debidas a enfermos sífilíticos (1). El estado de las reacciones biológicas positivas falsas ha sido ampliamente repasado por Beerman (2), Davis (3), Mohr, Moore y Eagle (4, 5), Stokes (6), Rein y Elsberg (7), y otros. Durante la II Guerra Mundial fué necesario formular reglas definitivas para aplicación al personal de las Fuerzas Armadas que dió pruebas sanguíneas dudosas o positivas sin evidencia clínica de sífilis. Se observó especialmente que el personal militar que regresaba de las zonas tropicales tendía a acusar reacciones positivas falsas debido a enfermedades tales como malaria, filariasis, kala-azar, etc. Sin embargo,

\* Manuscrito recibido en julio de 1951.

<sup>1</sup> Jefe, Servicio Asesor y Consultativo, Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas del Servicio de Sanidad Pública de Estados Unidos, Chamblee, Georgia; ex-Seróloga Consultora, Oficina Sanitaria Panamericana.

<sup>2</sup> Jefe, Sección de Microanálisis, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

<sup>3</sup> Jefe, Sección de Nutrición, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, y Director del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

<sup>4</sup> Se desea dejar constancia del agradecimiento debido al Dr. Jaime Velarde, Consultor de Enfermedades Venéreas, Oficina Sanitaria Panamericana, por sus valiosas indicaciones respecto a la clasificación de los reactores y la preparación del manuscrito; igualmente a la Srta. Ruth Reynard, Seróloga Consultora, Oficina Sanitaria Panamericana; al Sr. Rolando Funes, y a las Srtas. Casta Luz Aguilar y Amanda Arana, por su ayuda técnica al realizar las pruebas serológicas. Los exámenes de heces fueron supervisados por el Sr. Francisco Aguirre, Jefe, Sección de Análisis Clínicos, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

<sup>5</sup> Proyecto Cooperativo de la Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina de Campo de Centro América, y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.

<sup>6</sup> Instituto Cooperativo de los Ministerios de Sanidad de Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Panamá y la Oficina Sanitaria Panamericana, con la cooperación de la Fundación Kellogg.

a pesar de numerosas investigaciones no se conoce aún definitivamente el mecanismo responsable de la producción de reacciones biológicas positivas falsas y con la posible excepción de la prueba de inmovilización (8) de Nelson, no existe método absoluto alguno para diferenciar las reacciones positivas verdaderas de las falsas.

Las reacciones biológicas positivas falsas se dividen por lo general en las ocasionadas por enfermedades específicas, aparte de la sífilis, y las que ocurren en individuos al parecer normales. El primer grupo no suele constituir un problema difícil de diagnóstico. Los resultados serológicos van asociados con una entidad clínica definida, observándose reversión a la negatividad en un período relativamente breve. En el segundo grupo, las reacciones oscilan de positivas, a débilmente positivas y negativas, y ocurren en individuos al parecer sanos. Aunque algunas personas parecen más predispuestas que otras a desarrollar reacciones positivas falsas, no se sabe si esto "obedece a: 1. La presencia de sustancias semejantes a los anticuerpos que se producen en las enfermedades venéreas; 2. Aumento o alteración de la fracción seroglobulina, ó 3. Aumento o alteración de alguna o algunas sustancias químicas en la sangre" (9).

En 1946 la Oficina Sanitaria Panamericana estableció en la ciudad de Guatemala el Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas, en cooperación con el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, y con la ayuda del Servicio de Sanidad Pública de los Estados Unidos. Los estudios preliminares demostraron que se obtenía una elevada incidencia de reacciones positivas y dudosas con las pruebas en que se empleaban antígenos lipoides (Kahn, Eagle, Mazzini, y Hinton), mientras que las pruebas en que se empleaban antígenos de cardiolipina (10) (VDRL, Kline, Rein-Bossak, y Hinton), daban una reactividad mucho más baja y se hallaban más de acuerdo con los hallazgos clínicos. Lo mismo sucedió con las pruebas de fijación del complemento de Kolmer, ya se empleara antígeno lipóide o cardiolipina.

A fin de investigar la relación entre los hallazgos clínicos y serológicos, se estudió un grupo de 515 niños en un orfanato de la ciudad de Guatemala. Las reacciones positivas y dudosas con las pruebas de Kahn y Mazzini fueron 26.4% y 34.4% respectivamente, mientras que la prueba VDRL mostró 2.6% de reacciones y la prueba de fijación del complemento de Kolmer, 3%. Solamente en tres niños de este grupo se diagnosticó sífilis congénita (11, 12). Los autores llegaron a la conclusión de que las reacciones serológicas con las pruebas en que se empleaban antígenos lipoides no indican necesariamente sífilis. Estos hallazgos positivos falsos no podían ser explicados por los resultados del examen clínico.

Se realizó un estudio (13) semejante entre los escolares de San José, Guatemala, donde la malaria es endémica. Aunque la malaria es una causa bien conocida de reacciones positivas falsas, los autores llegaron a la conclusión de que esto no explicaría el elevado porcentaje de reacciones positivas y dudosas que ocurrieron en este grupo con las pruebas de Kahn y Mazzini.

Los estudios realizados en Guatemala en 1948 (14), en grupos de niños indios y ladinos,\* mostraron normas análogas de reactividad, con 10-23% de reacciones dudosas y positivas con las pruebas de Kahn y Mazzini, y solamente 1-2% de reacciones con las pruebas VDRL y Kolmer. En grupos de indios y ladinos escogidos al azar, se obtuvo aproximadamente el doble de reacciones con las pruebas de Kahn y Mazzini, empleando antígenos lipoides, que con las pruebas de Kolmer y VDRL. En El Salvador y Costa Rica, así como en Guatemala, ocurrió una diferencia significativa en reactividad entre las pruebas con lipoides (Kahn, Eagle) y la prueba con VDRL.

El Comité de Expertos en Infecciones Venéreas (15), de la Organización Mundial de la Salud, en el informe de su Subcomité de Aspectos Serológicos y de Laboratorio, declara que "existen algunas pruebas que confirman la creencia de que la prevalencia de la enfermedad (sífilis) en algunas regiones del mundo ha sido sumamente exagerada, habiéndose basado en la elevada proporción de hallazgos serológicos positivos. Es muy posible que este cuadro sea el resultado de un estado ambiental muy distinto de la sífilis." Mahoney y Zwally (16) mencionan también la incidencia extraordinariamente elevada de hallazgos positivos observados en algunas zonas tropicales y llegan a la conclusión de que "los factores ambientales no reconocidos pueden ser responsables de un cuadro serológico enteramente en desacuerdo con la frecuencia con que se encuentra la sífilis." En una serie de cuatro trabajos se comunica la investigación de ciertos factores específicos en relación con reacciones biológicas positivas falsas.

La infestación parasitaria, las diferencias raciales, los factores dietéticos, y muchas otras posibilidades se han señalado como explicación de la incidencia relativamente elevada de presuntos reactores positivos falsos, en la zona de la América Central. Sin embargo, no se ha comunicado un estudio sistemático de ninguno de esos factores en relación con este problema. En el presente trabajo se informa respecto a la distribución de reacciones serológicas en las pruebas de sífilis entre grupos representativos de escolares en Costa Rica, El Salvador, Guatemala y Honduras. En Guatemala se estudia el efecto de la alimentación escolar combinada con el tratamiento parasitario. El segundo trabajo de la serie trata de la relación entre esas reacciones y ciertos niveles de serovitamina; el tercero, de la correlación con seroproteína, albúmina y globulina. El cuarto de esta serie trata de la relación de los mismos con los resultados de la prueba de floculación de colesterol cefalina (Hanger) en esos grupos.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron los escolares de 7 a 12 años, inclusive, de cuatro países centroamericanos. En Guatemala estuvieron representadas cinco escuelas

\* Mestizo de indio y europeo.

rurales; en El Salvador tres escuelas urbanas y tres rurales; y en Honduras, cuatro escuelas urbanas. Los niños de Costa Rica comprendidos en el estudio asistían a la escuela en la capital, San José. A todos se les hicieron exámenes físicos minuciosos y no presentaban signos de sífilis congénita. Solamente una de las escuelas—una escuela rural de El Salvador—se hallaba en una zona malárica.

En general todos esos niños se hallaban marcadamente poco desarrollados de acuerdo con los estándares europeos. Aunque se cree que el retardo se debe por lo menos en parte, a nutrición defectuosa, eso no puede afirmarse toda vez que se carece de estudios adecuados sobre el crecimiento de niños bien nutridos, en esos grupos raciales. El único hallazgo clínico que indicaba deficiencia vitamínica era la frecuente ocurrencia de hiperqueratosis folicular. Ese hallazgo frecuentemente, pero no siempre, se halla relacionado con deficiencia de vitamina A (17).

Para el programa de alimentación complementaria en Guatemala, los niños recibían un refrigerio a media mañana, el cual, en una escuela, consistía de un vaso de leche,\* y en otra, de su equivalente en una bebida de proteína vegetal (usualmente preparada con polvos de haba soya). Otras veces se les suministraban vegetales de la estación, frutas y tortillas (tortitas planas preparadas con maíz molido, previamente a remojo en agua de cal). Aproximadamente el 90% de los niños se hallaba inicialmente infectado con *Ascaris lumbricoides* y muchos también con *T. trichiura* y otros parásitos. Todos recibieron la preparación estándar de quemenopodio al 1% suministrada por el Departamento de Sanidad de Guatemala para el tratamiento de parásitos intestinales, y temporalmente se redujo el grado de infestación según demostraron los exámenes coprológicos.

Se realizaron las pruebas serológicas en un moderno laboratorio bien equipado. Todos los procedimientos de pruebas se llevaron a cabo de acuerdo con el Manual de Pruebas Serológicas para Sífilis (18), 1949.

Se empleó una batería de cinco pruebas. Las pruebas de Kahn y Mazzini fueron empleadas como representativas de las pruebas más antiguas con antígenos lipoides; las pruebas VDRL y Kline representaban pruebas de portaobjetos utilizando antígenos compuestos de cardioplipina, lecitina y colesterol. La prueba de Kolmer representa las reacciones de fijación del complemento empleando un antígeno lipóide.

Todos los antígenos utilizados en este estudio fueron preparados y suministrados por cortesía del Laboratorio de Investigaciones Venéreas del Servicio de Sanidad Pública de Estados Unidos, con excepción del antígeno de cardioplipina Kline que fué adquirido de la Compañía Química La Motte, Baltimore, Md. Las pruebas estadísticas fueron realizadas siguiendo los métodos estándar (19, 20).

\* La leche fué suministrada, gratis, por el Fondo Internacional de Socorro a la Infancia de las Naciones Unidas, y la preparación de habas soya por la Junta de Investigación de Habas Soya de los Estados Unidos.

## CLASIFICACIÓN DE REACCIONES SEROLÓGICAS

**Grupo I—Reactores dudosos.**—Estos comprenden reacciones dudosas en Kahn y/o Mazzini, o positivas en una, pero no en ambas pruebas. Todos los de este grupo resultaron negativos con las pruebas de Kolmer, VDRL y Kline. Cuando se estableció esta clasificación no se sabía si este grupo constituía reacciones biológicas positivas falsas, o un grupo dudoso sin significación especial.

**Grupo II—Presuntos reactores positivos falsos.**—Este grupo comprende los especímenes que reaccionan positivamente en ambas pruebas, Kahn y Mazzini, así como los que dan reacciones positivas con una prueba y dudosas con la otra. Todos los especímenes fueron negativos con las pruebas de Kolmer, Kline y VDRL. Esas reacciones se consideran como presuntas reacciones biológicas positivas falsas.

**Grupo III—Presuntos reactores sifilíticos.**—Sobre la base de reacciones positivas y dudosas con todos los procedimientos de pruebas Kahn, Mazzini, Kline y Kolmer, este grupo se considera sifilítico. Sin embargo, esta categoría puede contener también algunos reactores biológicos positivos falsos, toda vez que es bien conocido que en las pruebas de cardioplipina (21, 22), y Kolmer (23) ocurren reacciones no específicas. Este grupo no es importante numéricamente y se omite de las comparaciones estadísticas.

**Grupo IV—Reactores negativos.**—En las cinco pruebas de sífilis se obtuvieron reacciones negativas.

## RESULTADOS

La incidencia de reacciones positivas, dudosas y negativas, determinada por las pruebas de Kahn, Mazzini, Kolmer, VDRL y Kline, en cuatro países centroamericanos aparecen en el Cuadro I. Se notará que ambas pruebas, Kahn y Mazzini, dan un elevado porcentaje de reacciones positivas y dudosas. Por otra parte, las pruebas de Kolmer, VDRL y Kline, muestran un porcentaje menor de reacciones más compatible con la incidencia esperada de sífilis congénita en este grupo.

El Cuadro II muestra una comparación de la distribución de reacciones serológicas en Guatemala, El Salvador y Honduras, de acuerdo con la clasificación descrita. No se observó diferencia apreciable entre los países.

CUADRO No. 1.—Comparación de la reactividad de pruebas serológicas para sífilis en la América Central

Pruebas	Kahn		Mazzini		Kolmer		VDRL		Kline	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Positivas.....	156	9.1	272	14.0	37	2.4	34	1.7	32	1.7
Dudosas.....	141	8.3	372	19.2	7	0.4	17	0.9	27	1.4
Negativas.....	1,411	82.6	1,297	66.8	1,507	97.2	1,916	97.4	1,855	96.9
Total.....	1,708	100.0	1,941	100.0	1,551	100.0	1,967	100.0	1,914	100.0

N = Número de observaciones.

Se estableció también una comparación de la reactividad serológica en grupos de niños antes y después del programa de la alimentación

CUADRO No. 2.—*Distribución de los tipos de reacción serológica en la América Central*

	Costa Rica		El Salvador		Guatemala		Honduras		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Grupo I.....	67	23	16	27	24	24	17	28	124	24
Grupo II.....	11	4	3	5	9	9	8	13	31	6
Grupo III.....	11	4	11	19	4	4	1	2	27	5
Grupo IV.....	200	69	29	49	64	63	35	57	328	65
Total.....	289	100	59	100	101	100	61	100	510	100

complementaria y el tratamiento parasitario combinados, como se demuestra en el Cuadro III. No se observó ningún cambio importante.

CUADRO No. 3.—*Efecto de la alimentación y del tratamiento del parasitismo intestinal sobre la distribución de los grupos de reactivos en Guatemala*

	Estudio inicial		Segundo estudio al año		
	N	%	N	%	X <sup>2</sup>
Grupo I.....	15	23.8	12	27.3	.219
Grupo II.....	9	14.3	7	15.9	.080
Grupo IV.....	39	61.9	25	56.8	.186
Total.....	63	100.0	44	100.0	.485

Para el valor de "Chi cuadrado" citado y dos grados de libertad, la probabilidad es 0.80.

N = Número de observaciones.

## DISCUSIÓN

En este estudio se obtuvieron resultados semejantes a los del orfanato (11, 12). El material presentado indica que existe considerable diferencia entre la reactividad de las pruebas para sífilis cuando se emplean antígenos lipoides (Kahn y Mazzini) y las pruebas en que se emplean antígenos de cardioplipina (VDRL y Kline). Las últimas pruebas concuerdan bastante con las pruebas de fijación del complemento (Kolmer). No existe evidencia clínica que indique la presencia de una elevada incidencia de sífilis congénita o latente adquirida, entre los grupos de escolares. Parece razonable suponer que esta reactividad representa reacciones biológicas positivas falsas de etiología desconocida. Esto fué reconocido por Mahoney (24), quien dice: "En la elevada prevalencia de hallazgos positivos en el indio americano, las clases obreras de México, y el indio de Guatemala, interviene al parecer una causa muy general, distinta de la sífilis."

De la información presentada se desprende que la alimentación escolar (en combinación con el tratamiento parasitario), no ejerce influencia significativa en la reactividad, lo que está de acuerdo con los resultados obtenidos por Breazeale, a que se refieren McCammon y otros (25), y el que no pudo relacionar los hábitos de nutrición con los resultados poco satisfactorios de las pruebas de floculación para sífilis en grupos de indios pima, papago, navaho, y hopi, del sudoeste de Estados Unidos. Por otra parte, el informe de Barnes y otros (26) al efecto de que las reacciones serológicas biológicas positivas falsas tienden a desaparecer al cambiar a una dieta baja en proteína, es difícil de interpretar a la luz de los hallazgos actuales. La gente de las zonas rurales, especialmente en Guatemala, se alimentan con una dieta excesivamente baja en proteínas de buena calidad. Por lo tanto, de acuerdo con los hallazgos de Barnes, debieran mostrar una baja incidencia de reacciones biológicas positivas falsas, en vez de elevada.

El presente informe no constituye prueba de que la serología observada no se halle asociada con la fuerte infestación intestinal parasitaria. En los casos presentados, la rápida reinfección así como las curas incompletas impidieron la eliminación satisfactoria de la infestación. Además, simultáneamente se introdujeron dos cambios, el tratamiento parasitario y la alimentación complementaria. Las alteraciones serológicas resultantes de la presencia de parásitos pueden persistir mucho tiempo después de que se haya eliminado la infestación. Debería continuarse explorando la relación con enfermedades parasitarias aunque el no haber observado alteración alguna en estas series no apoya la hipótesis de que los factores de nutrición o parasitarios se hallan relacionados con el fenómeno biológico de las positivas falsas.

#### SUMARIO

Más de 1,500 escolares de Costa Rica, El Salvador, Guatemala y Honduras, fueron examinados por reactividad serológica mediante las pruebas de Kahn, Mazzini, Kolmer, VDRL y Kline, para sífilis. El 24% fué clasificado como grupo reactor dudoso; 6% como presunto positivo falso, y 5% como posible sífilis. El porcentaje de dudosos varió de 23% a 28%, y los presuntos positivos falsos de 4% a 13% entre los cuatro países.

El porcentaje de presuntos reactores positivos falsos no sufrió alteración como resultado de la alimentación escolar complementaria combinada con el tratamiento de parásitos intestinales, bajo condiciones de reinfección rápida.

#### REFERENCIAS

- (1) Arnold, R. C., y Mahoney, J. F.: The Role of Cardioliipin Antigens in the Serology of Syphilis, *Jour. Ven. Dis. Inf.*, 30:217, 1949.
- (2) Beerman, Herman: Biologic False Positive Reactions to the Tests for Syphilis, *Am. Jour. Med. Sc.*, 209:525, 1945.
- (3) Davis, B. D.: Biologic False Positive Serologic Tests for Syphilis, *Medicine*, 23:359, 1944.

- (4) Mohr, C. F.; Moore, J. E., y Eagle, H.: Biologic False Positive Reactions in Tests for Syphilis: I. Occurrence in Normal Persons, *Arch. Int. Med.*, 68:898, 1941.
- (5) ———: Biologic False Positive Reactions in Tests for Syphilis: II. Occurrence in Diseases other than Syphilis, *Arch. Int. Med.*, 68:1161, 1941.
- (6) Stokes, J. H., y James, G. W.: The Problem of the "Biologic False" or Non-specific Positive Serologic Test for Syphilis, *Am. Jour. Syph., Gon. & Ven. Dis.*, 33:114, 1949.
- (7) Rein, C. R., y Elsberg, E. S.: Studies on the Incidence and Nature of False Positive Serologic Reactions for Syphilis, *Am. Jour. Clin. Path.*, 14:461, 1944.
- (8) Nelson, R. A., y otros: Studies on Treponemal Immobilizing Antibodies in Syphilis: II. Incidence in Serum and Cerebrospinal Fluid in Human Beings and Absence in "Biologic False Positive" Reactors, *Am. Jour. Syph., Gon. & Ven. Dis.*, 34:101, 1950.
- (9) Rein, C. R.: Problemas en el serodiagnóstico de la sífilis, *Bol. Of. San. Pan.*, 105, agto. 1951.
- (10) Pangborn, M. C.: Isolation and Purification of a Serologically Active Phospholipid From Beef Heart, *Jour. Biol. Chem.*, 143:247, 1941.
- (11) Aragón, H. A.: Estudio de la sífilis y pruebas serológicas en el Hospicio Nacional de Guatemala, *Salubridad y Asistencia*, Guatemala, II:187, 1949.
- (12) Levitan, S., y otros: Clinical and Serologic Studies with Reference to Syphilis in Guatemala, Central America; en prensa.
- (13) Funes, J. M., y Portnoy, Joseph: Estudios clínicos y serológicos efectuados en grupos de niños escolares del Puerto de San José, Guatemala, con referencia de la sífilis, *Salubridad y Asistencia*, Guatemala, II:143, 1949.
- (14) Stout, G. W., y Cutler, J. C.: Problemas serológicos en Centro América, *Bol. Of. San. Pan.*, 321, mzo. 1951.
- (15) Expert Committee on Venereal Infections: Report on the First Session of the Subcommittee on Serology and Laboratory Aspects, World Health Organization Technical Report Series No. 14, 1950.
- (16) Mahoney, J. F., y Zwally, M. R.: Observations on the Serodiagnosis of Syphilis, *Bull. World Health Org.*, 2:227, 1949.
- (17) Krause, R. F., y Pierce, H. B.: Blood Levels and Absorption of Vitamin A in Children with Keratosis Follicularis, *Jour. Nut.*, 33:633, 1947.
- (18) "Manual of Serologic Tests for Syphilis," Supplement No. 22, *Ven. Dis. Inf.*, U. S. Gov. Printing Office, Washington, D. C., 1949.
- (19) Wilks, S. S.: "Elementary Statistical Analysis," Princeton, New Jersey, 1949, Princeton University Press.
- (20) Fisher, R. A., y Yates, F.: "Statistical Tables for Biological, Agricultural, and Medical Research," New York, 1949, Hafner Publishing Company, Inc.
- (21) Stout, G. W.: Reactivity of Tests Using Cardiolipin Antigens in a Limited Number of Nonsyphilitic Cases, *Am. Jour. Syph., Gon. & Ven. Dis.*, 31:314, 1947.
- (22) Andújar, J. J.; Anderson, M. M., y Mazurek, E. E.: Cardiolipin Blood Tests in Syphilis, *Am. Jour. Clin. Path.*, 18:199, 1948.
- (23) Kolmer, J. A., y Lynch, E. R.: Cardiolipin and Kolmer Antigen in the Complement Fixation Test for Syphilis, *Texas State Jour. Med.*, 44:312, 1948.
- (24) Mahoney, J. F.: Some Significant Aspects of Venereal Disease Research, *Ven. Dis. Inf.*, 28:129, 1947.
- (25) McCammon, C. D.; Dufner, F. J., y Felsman, F. W.: Syphilis Among the Navaho Indians, *Ven. Dis. Inf.*, 32:28, 1951.
- (26) Barnes, M. E., y otros: Serologic Reactions in Nonsyphilitic Individuals, *Jour. Iowa State Med. Soc.*, 33:500, 1943.