

Serología de la sífilis adquirida y congénita. Su desarrollo histórico y tendencia actual*

Por el Dr:

ANTONIO SELLEK**

Sellek, A. *Serología de la sífilis adquirida y congénita. Su desarrollo histórico y tendencia actual.* Rev. Cub. Ped. 45: 1, 1973.

Todos los clínicos se muestran interesados en el desarrollo del serodiagnóstico de la sífilis adquirida y congénita, ya que esta enfermedad se encuentra actualmente en un proceso de recrudescencia en la mayoría de las naciones, de acuerdo a los reportes hechos por los Departamentos de Salud Pública y la OMS.

Se estudia todo el desarrollo serológico de la sífilis desde el descubrimiento de la reacción de Wassermann (1906), hasta la aparición de las pruebas treponémicas (1949), abarcando las principales reacciones de floculación con antígenos lipídicos y de cardiopina (1941). Se orienta que estas pruebas de laboratorio deben ser realizadas por un personal adiestrado técnicamente y con gran capacidad, ya que son más complejas que las realizadas para la determinación de albúmina en la orina. Las pruebas treponémicas son costosas y difíciles técnicamente, por lo que sólo se realizan en "Laboratorios de Salud Pública especializados". Son muy útiles para distinguir las reacciones de sífilis, de las llamadas biológicamente falsas positivas. Las reacciones que determinan el anticuerpo reagin (antígenos crudos o cardiopina) serán las usadas en la práctica diaria, ya que son muy fáciles y se hacen positivas con más rapidez.

Es preciso que los clínicos estén bien preparados para diagnosticar correctamente los procederes, ya que el serólogo que practica las pruebas, no se propone el establecimiento de un diagnóstico de infección sifilítica, sino más bien desea determinar si un enfermo reacciona o no serológicamente. El médico debe determinar mediante todos los procederes clínicos y de laboratorio a su disposición, si las reacciones serológicas positivas indican una infección

sifilítica o se deben a otra enfermedad.

Dr. Charles R. Rein

Profesor del Departamento de Dermatología y Sifilología de la Escuela de Posgraduados de la Universidad de New York.

Todos los médicos en general, están interesados en el desarrollo del serodiagnóstico de la sífilis adquirida y congénita, ya que esta enfermedad está en recrudescencia en todos los países.¹

Las estadísticas de la OMS señalan que las cifras actuales de sífilis, son idénticas a las de los años 1948-50, mientras que hacia 1958-60 la afección parecía en regresión casi total.

Actualmente se considera la existencia de millones de sifilíticos repartidos

* Comunicación presentada en la sesión científica del Hospital Infantil de la Habana "Pedro Borrás Astorga", correspondiente a agosto 4 de 1972.

** Patólogo Clínico. Exdirector Fundador y Asesor Científico Honorario del Dpto. de Laboratorio Clínico del Hospital Docente "Pedro Borrás Astorga". Calle F y 27, Vedado, La Habana, Cuba.

en forma desigual entre todas las naciones.

Los puertos de todos los países, que son grandes reservorios de treponemas, así como la mezcla cada vez mayor de poblaciones distintas, explica la diseminación y a veces la reaparición de la afección.

El Director General de los Servicios de Salubridad Pública de los Estados Unidos de Norteamérica¹³³ señala que desde 1957 han aumentado los casos de sífilis primaria y secundaria (22 733 en 1964). Según un informe de la OMS,⁴ sobre las condiciones de salud en las Américas en el período 1965-68, la morbilidad por sífilis para diferentes países del continente fue: Argentina (41), Canadá (721), C. Rica (534), EE. UU. (19 019), México (3 351), Perú (1 631), Cuba 1970 (440).

En un informe del Comité de Sanidad Pública de la Academia de Medicina de New York,^{74,75} se expresa que el resurgimiento de la sífilis no se limita a los Estados Unidos, ya que 105 naciones han reportado a la OMS un aumento en la frecuencia de la enfermedad.

En el Forum Mundial sobre sífilis y otras trepanomatosis, celebrado en Washington, los participantes concluyeron que el alza se debía a las causas siguientes: 1. Falta de información al público. 2. Falta de atención profesional a la enfermedad. 3. Disminución del temor a las enfermedades venéreas.

Se refiere además el Comité, al aumento de la enfermedad en la población de 15 a 19 años y al hecho de que el sexo se ha convertido en el símbolo del atractivo, así como del éxito y la felicidad.

Se concede también importancia al problema de la homosexualidad.

El Comité descarta la susceptibilidad como factor que aumenta la frecuencia

de la sífilis. Tampoco existen pruebas de que el treponema se haya hecho más virulento, ni de que haya aumentado su resistencia a los antibióticos debido al creciente uso de los mismos. Por lo demás, no se ha observado cambio sensible alguno en la historia natural, síntomas y curso de la enfermedad.

También señalaremos, que del 4 al 27 de mayo último se celebró en Santiago de Chile el "Tercer Curso Internacional de Epidemiología de Enfermedades Venéreas", dado el alza creciente de estas patologías en todo el mundo.³

La frecuencia de la sífilis congénita guarda relación con la del adulto, y en los últimos años existen numerosos reportes sobre ellas: Sífilis y gonococia en niños.²⁴ Peculiaridades clínicas y anatómicas de la sífilis congénita en la niñez temprana.²⁴ A propósito de un caso de lúes congénita con manifestaciones medulares a tipo de amiotrofia de Charcot.⁷ Macroglobulinemia sintomática en sífilis congénita.¹⁷ Sífilis congénita retrobulbar.⁵⁵ Sífilis congénita, un problema continuo.¹⁴² Incidencia y patomorfosis de la sífilis congénita en los últimos veinte años.⁴⁰ Manifestaciones de sífilis congénita tardía. Un análisis de 271 pacientes.²³ Sífilis congénita y prenatal.⁶¹ Prueba de anticuerpo fluorescente para la sífilis congénita neonatal.²² La sífilis congénita tiene muchas caras.⁴⁶ Dos casos de pénfigo sifilítico en un niño recién nacido con lesiones múltiples de osteocondritis.¹³⁰ Sífilis de los padres como causa de muchos trastornos neuropsíquicos en niños.¹²⁰ Diagnóstico temprano de la sífilis neonatal. Evaluación de una prueba de anticuerpo treponémico fluorescente.⁴⁸ Estado de las pruebas serológicas en sífilis congénita.¹⁴³ Hepatitis intersticial lúética. Consideraciones clínicas y anatomopatológicas.⁹ Consideraciones sobre el reumatismo sifilítico en la infancia.⁴⁴

La reacción de Wassermann es una aplicación del fenómeno de la hemólisis descubierto por Bordet⁵ en 1898. La misma consiste en que el suero sanguíneo de un animal desarrolla anticuerpos específicos contra los glóbulos rojos usados como antígenos; si se ponen en presencia los glóbulos rojos de estos animales (carnero, pollo, cabra), el suero conteniendo el amboceptor (anticuerpo), producido artificialmente y el complemento (suero fresco de curiel), se produce la hemólisis.

El fenómeno de la fijación del complemento fue descrito por Bordet y Gengou⁶ en 1901.

Con motivo del hallazgo del "Treponema pallidum" en 1905, Neisser recomienda a Wassermann y Bruck, estudiar en la sífilis el fenómeno de Bordet y Gengou. En sus pruebas, ellos emplearon como antígenos, extractos acuosos de hígado de fetos sifilíticos, ya que suponían que este órgano por contener así gran número de espiroquetas era rico en antígeno específico, y publicaron sus trabajos¹³⁴ en 1906. La reacción, aunque poco sensible, dio resultados positivos con el suero de sifilíticos, mientras que usando el de pacientes normales la reacción era negativa.

Wassermann y sus colaboradores, creyeron que la prueba era específica, por lo que fue necesario para la misma utilizar antígenos preparados de material sifilítico y al estudiar su mecanismo se pensó que con toda seguridad era una reacción de tipo antígeno-anticuerpo; en la sífilis ocurrió lo mismo que en otras enfermedades, fiebre tifoidea por ejemplo, en la cual el organismo reacciona produciendo anticuerpos. Más adelante las investigaciones realizadas por Landsteiner, Müller; Pöls,³⁹ Levaditi⁴² y colaboradores etc. revelaron que los extractos de órganos normales (corazón, hígado, bazo) brindan los mismos resul-

tados que la reacción original, cuando se practicaban con extractos de hígados sifilíticos y que las propiedades antigénicas de los extractos alcohólicos eran mayores que las de los acuosos.

Como se señaló anteriormente Wassermann, Neisser y Bruck utilizaron extractos de órganos ricos en treponemas, suponiéndose que tal fenómeno era del tipo antígeno-anticuerpo. Al actuar igualmente los extractos de órganos normales, esta teoría no pudo ser aceptada.

Weil y Braun¹³⁷ suponen que como producto de la acción de la espiroqueta sobre los tejidos, se producen anticuerpos que son capaces de sensibilizar y flocular los extractos lipoidicos usados como antígenos.

Michaelis y Levaditi aseguran que su constitución es lipoidica y para Landsteiner que es de origen proteico.

Unas semanas (dos o tres) después de haber contraído la sífilis los sueros de tales individuos contienen una sustancia a la cual Citron^{8b} en 1908 designó con el nombre de reagina, la cual se combina con el antígeno lipoidico y produce la reacción. La naturaleza de la reagina es desconocida aunque se sabe que se encuentra en la fracción gamma de la globulina del suero sanguíneo. La reagina, además de en la sífilis, puede ser producida en respuesta a otras enfermedades agudas y crónicas. Las reacciones positivas que ocurren en otras afecciones y condiciones en ausencia de sífilis son llamadas "reacciones biológicas falsamente positivas".

Después del descubrimiento de la reacción de Wassermann, Michaelis⁵⁴ en 1907 observa la formación de un precipitado, cuando el extracto acuoso de hígado es adicionado al suero sifilítico. Más tarde Jacobsthal³¹ en 1910 encuentra que un extracto alcohólico de hígado de feto sifilítico o de cobayo diluido

en solución salina y adicionado a los sueros luéticos, forma agregados, surgiendo así las reacciones de precipitación o de floculación de sífilis.

Fue posteriormente a la Primera Guerra Mundial que los investigadores de diferentes países dedicaron sus esfuerzos al estudio de las reacciones de floculación.

Además de su sensibilidad, las reacciones de floculación se generalizaron rápidamente por su simplicidad y economía, en oposición a las complejas y costosas reacciones de desviación de complemento como la reacción de *Wassermann* y todas las que de ella se derivan. De un modo general en estas reacciones se emplean extractos alcohólicos de corazón de res, caballo, etc. que al ser diluidos con solución salina, hacen pasar al estado cooidal los lípidos en ellos contenidos, formando suspensiones que tienen la propiedad de no sufrir modificaciones al mezclarlas con sueros negativos y dan lugar a la formación de flóculos con los positivos.

La sensibilidad de los extractos lipoidicos se aumenta por la adición de sustancias diversas. Así *Sachs*,⁷⁷ *Kahn*,³² *Kline*^{35,37,56} emplean colesterol, *Hinton*³⁰ colesterol y glicerina, *Eagle*^{19,20,21} como coadyuvante del colesterol usa un esteroide del maíz, *Mazzini*¹¹⁵ un extracto de yema de huevo, *Meinicke*^{51,51b,52} bálsamo de tolú, *Chediak*¹² emplea los siguientes ingredientes: bálsamo de tolú, bálsamo del Perú y colesterol, *Sellek* y *Frade*^{112,113} benjuí.

Las pruebas anteriormente citadas incluyen las mejores reacciones de floculación en uso desde hace muchos años. Ellas, así como una modificación original a la reacción de *Meinicke* (M.K.R. II), fueron valoradas por *Sellek* y *Frade* en varios trabajos.^{78,124,126}

Aunque fundamentalmente idénticas, estas reacciones varían en detalles: cantidad o tipo de las sustancias empleadas para sensibilizar, concentración de los extractos lipoidicos y de la solución salina, cantidad de elementos que intervienen en la prueba y condiciones físicas en las cuales se realizan.

Aun cuando los antígenos lipoidicos clásicos, usados en las pruebas de desviación de complemento y de floculación están siendo reemplazados por los antígenos de cardiolipina en el estudio de pruebas serológicas de sífilis, en seis mil hospitales en los Estados Unidos, en 1962, 4 410 usan una o más pruebas de floculación y 662 las de fijación de complemento.

Las investigaciones para el conocimiento del factor antigénico activo de los extractos lipoidicos fue hecho en 1941 por la Dra. *Mary Pangborn*^{62,63,64} del Departamento de Salubridad Pública del Estado de New York. Ella, empleando un método que requiere muchas etapas, aisló del músculo del corazón de res (en forma químicamente pura) una sustancia previamente desconocida que resultó ser un fosfolípido no nitrogenado, al cual por conveniencia y referencia llamó cardiolipina. Adicionalmente y del mismo origen, por rigurosos métodos de purificación, ella obtuvo lecitina libre de impurezas. *Pangborn* encontró que aunque la cardiolipina y la lecitina eran independientemente inactivas, cuando se mezclaban las dos actuaban como antígenos.

Según *Kline*³⁶ el descubrimiento de *Pangborn* es la más importante contribución al serodiagnóstico de la sífilis desde la introducción de la reacción de *Wassermann*. Sin embargo, *Mahoney*,⁴⁷ (Director del Venereal Disease Research Laboratory), señala que el uso de los antígenos de cardiolipina no quita ninguna de las responsabilidades del clínico que inter-

preta los resultados de las pruebas de laboratorio en beneficio del paciente para quien ellas se realizan.

En 1949 *Neison y Mayer*⁵¹ publican su prueba treponémica específica, conocida como la TR1, la cual usa como antígeno treponemas vivos que han crecido en el tejido testicular del conejo y colocados en un medio en el cual sobreviven. Antígeno, suero del paciente y complemento son combinados y colocados en una atmósfera que contiene un 5% de dióxido de carbono y un 95% de nitrógeno. La prueba es leída por medio del campo oscuro. La TR1 tiene el defecto de necesitar un antígeno móvil y viviente.

En 1953, *D'Alessandro y Dardoni*¹³ reportan un método para preparar antígenos del treponema Reiter mediante criólisis y subsiguiente precipitación de la proteína con sulfato de amonio. Ellos piensan que esta sustancia proteica es un antígeno treponémico específico de grupo común al *T. pallidum* y al treponema saprofita Reiter. Actualmente el antígeno treponémico Reiter es muy utilizado en los Estados Unidos, en la reacción de desviación de complemento de Kolmer (KRP). En el método de *D'Alessandro y Dardoni* se pone de manifiesto un anticuerpo antiproteína de grupo.

En 1957, *Deacon, Falcone y Harris*,^{14,15,16,18,22,33,48} proponen la prueba de la inmunofluorescencia de los treponemas. El principio de este método consiste en revelar la formación del complejo antígeno anticuerpo por medio de una antigammaglobulina fluorescente, correspondiente a la especie animal del suero a examinar. La antiglobulina se fija sobre el anticuerpo que está previamente fijado al antígeno (frotis de treponemas) y lo hace fluorescente. En ausencia del anticuerpo, la globulina no se fija y el antígeno permanecerá no

fluorescente. Esta prueba es muy sensible para el descubrimiento de los anticuerpos treponémicos en el curso de la sífilis. Se supone que los anticuerpos que son revelados por este método no son iguales a los de la prueba de *Nelson*. Por lo demás éste no permite diferenciar las variadas clases de treponemas (*T. pallidum*, *T. partenue*, *T. gureculi*).

Las pruebas más usadas, entre las que emplean como antígeno *T. pallidum*, son: *Treponema Pallidum Immobilization* (TPI) y la *Fluorescent Treponemal Antibody* (FTA) anteriormente descritas.

En los últimos años se han propuesto diferentes pruebas serológicas empleando como antígeno *T. pallidum virulento*.⁷³ Estas pruebas incluyen, además de las citadas, la de la aglutinación (TPA),⁴⁵ inmunoadherencia (TPIA)^{59,60} y la que usa azul de metileno (TPAM)⁷⁶ para distinguir en la TPI los treponemas sensibilizados de los no sensibilizados. Más recientemente se propuso un procedimiento de fijación del complemento.⁶⁶

ESTUDIO DEL VALOR SEROLOGICO DE LOS RESULTADOS DE LAS REACCIONES SEROLOGICAS DE SIFILIS

El estudio del valor semiológico de los resultados de las reacciones serológicas tiene para el clínico un enorme valor. Nos referimos a ambos tipos: hemólisis y de floculación (con antígenos crudos y de cardiolipina). Como ya expresamos, en un estudio de pruebas serológicas para sífilis en más de seis mil hospitales de Estados Unidos, conducido por la Asociación Americana de Hospitales y en cooperación con la rama de Enfermedades Venéreas del centro de enfermedades transmisibles, se encontró que 4 410 laboratorios de hospitales realizaban una o más pruebas de flocula-

ción y 662 una prueba de fijación de complemento.¹³⁵

Las reacciones con antígenos lipóidicos no sólo reaccionan con los sueros luéticos, sino también con los de otras enfermedades, dando resultados positivos inespecíficos (se ha recomendado su sustitución por los de cardioplipina). *Mahoney*,⁴⁷ *Anduja*,² *Sellek y Frade*^{125,127,128} etc. han demostrado que los antígenos de cardioplipina dan resultados positivos falsos en las pruebas de floculación así como en las de desviación de complemento. Ahora bien, si se acepta que los mismos en presencia de sueros sifilíticos son generalmente más sensibles.

Según *Kolmer*³⁸ con los antígenos lipóidicos clásicos en personas normales el porcentaje de falsos positivos y dudosos varía de 0.1 (1 x 1000) ó 0.97% con un promedio general de 0.47% (1 en 200). En relación con las pruebas realizadas con antígenos de cardioplipina en los estudios nacionales sobre evaluación serológica, de 1946 a 1950, cuatro o sea el 0.16% (alrededor de 1 en 630) dan resultados positivos falsos y dudosos.

Kolmer agrega que es evidente que algunas reacciones positivas falsas son debidas a errores técnicos. No obstante existen muchas afecciones no sifilíticas que son capaces de producir resultados positivos falsos y dudosos y este problema es muy importante en el laboratorio y en el diagnóstico de la sífilis.

*Kahn*³² señala que en un campo tan complejo como el de la serología de la sífilis, solamente una conferencia oficial puede determinar con suficiente velocidad e imparcialidad cuál de las reacciones de cardioplipina es preferible, y establecer con suficiente exactitud su respectivo valor y limitaciones, refiriéndose a una investigación efectuada en el Departamento de Salubridad del Estado de New York con la reacción de Kahn,

demostrando que esta reacción original, era en un 6.8% superior en sensibilidad a la misma prueba practicada con antígeno de cardioplipina. En cuanto a sensibilidad, ambas dieron un 100%.

En 1948 *Sellek y Frade*^{125,127,128} valoraron la reacción de *Kline* con antígeno de cardioplipina en 910 sueros de igual número de niños. Este constituyó el primer trabajo en la literatura mundial sobre antígenos de cardioplipina en sífilis congénita, y así mismo, el primer reporte en Cuba con tales antígenos. Paralelamente a la reacción de *Kline* con antígenos de cardioplipina, se usaron como controles cuatro pruebas: *Kahn* (S), *Meinicke* (M.K.R. II), *Mazzini* (Floc.) y *Sellek-Frade* II. De los 910 sueros estudiados se encontró que 81 dieron reacciones positivas y 829 negativas en todas ellas.

De los 81 casos positivos la de *Kahn* lo era en un 70%, la de *Meinicke* (M.K.R. II) 70%, la de *Mazzini* en el 72.7% y la de *Kline* con cardioplipina 76%. Un 22% del total de positivos fue logrado con una reacción.

En general los casos intensamente positivos con todas las reacciones (+++ o ++++) eran acompañados de manifestaciones clínicas evidentes o sugestivas y los padres de los niños daban antecedentes de sífilis. En los débiles (+ a ++) se confirmó sífilis cuando tales resultados eran uniformes para todas las reacciones. En el grupo, exclusivamente positivo a la *Kline* con antígeno de cardioplipina, algunos quedaron sin confirmar, pues sus padres negaban sífilis y la serología, en los que se practicó resultó negativa.

En un estudio posterior realizado por *Sellek y Frade* en Cuba sobre 1 259 sueros, presentado al Primer Congreso Internacional de Patología Clínica celebrado

en Londres, se obtuvieron conclusiones similares.

Harris, Rosenberg y Riedel,^{26,29} del Venereal Disease Research Laboratory, han propuesto una reacción de microfloculación en láminas conocida como la VDRL, la cual (según algunos) daría excelentes resultados. Ella ha sido recomendada como prueba de despistaje por la Organización Mundial de la Salud.

Stout,¹³¹ de la Escuela Médica Naval de los Estados Unidos, en un estudio sobre 1 500 sueros con una batería de pruebas (Kahn, Mazzini, Kolmer, VDRL y Rein-Bossak) concluye que los antígenos de cardioplipina pueden producir reacciones falsamente positivas con el suero de individuos no sifilíticos con: mononucleosis infecciosa, afecciones del tractus respiratorio y también en personas saludables.

Para Kahn³² es obvia la mayor especificidad del antígeno de Kahn clásico sobre los antígenos de cardioplipina.

En la sífilis adquirida tenemos que distinguir, desde el punto de vista serológico, dos períodos: el prehumoral o preserológico, que comprende desde el instante en que la infección es adquirida hasta que las pruebas se hacen positivas. En la Conferencia Serológica de Washington^{67,120,139} de autores de procedimientos, en la cual Cuba participó, junto a Canadá, Estados Unidos y México, en un estudio sobre 45 casos de sífilis temprana (períodos primario y secundario), las pruebas de floculación dieron el siguiente resultado: Kahn (S) 86.7%, Mazzini 85.6%, Sellek-Frade II 82.2%, Hinton 75.8% y Kline 71.6%.

El período serológico de la sífilis comienza cuando las reacciones se hacen positivas. Esto ocurre unas tres semanas después de la aparición de la lesión inicial (algunos acortan el tiempo a 12

días). No todas las reacciones se hacen positivas al mismo tiempo.

En el período terciario hay por regla general discrepancias entre los resultados de las reacciones de hemólisis y floculación de sífilis, siendo generalmente estas últimas más intensas.

No es raro, sin embargo, ver todas las reacciones negativas. En la referida Conferencia Serológica de Washington en el estudio de 119 pacientes con el diagnóstico establecido de sífilis y que habían recibido cantidades variables de tratamiento se obtuvo el siguiente resultado: Kahn (S) 51.2%, Kline 50.1%, Hinton 47.1% y Sellek-Frade II 46.2%.

En el grupo de pacientes tratados o no tratados con el diagnóstico establecido de sífilis de más de cuatro años de duración los resultados fueron los siguientes: Kline (D) 67.9%, Hinton 74.1%, Sellek-Frade II 64.2% y Kahn (S) 63.1%.

En la sífilis congénita las reacciones de floculación en general reducen su sensibilidad en proporciones considerables. Nos referimos a los niños portadores de signos catalogados como probabilidad de sífilis o de niños luéticos aparentemente normales. En los portadores de una sintomatología florida habitualmente todas las reacciones son positivas; pero aun así en ocasiones tenemos que recurrir a otros métodos de diagnóstico, como por ejemplo al examen radiográfico del sistema óseo o al examen del líquido cefalorraquídeo.

Se han establecido discusiones acerca de que estas reacciones positivas en un recién nacido significan sífilis o más bien sífilis en la madre. Para diferenciarlo se recomienda el uso de reacciones cuantitativas. Un decrecimiento en el título de reagina circulante significaría ausencia de sífilis. Su aumento, por el contrario, significaría que el niño está elabo-

rando reaginas lo cual es evidencia de infección.

Al usar estas reacciones hay que tener en cuenta la capacidad y experiencia de quien realiza las pruebas. Así, en la referida Conferencia de Washington, se encontró que los resultados en 14 laboratorios eran diferentes. Con la reacción de *Kahn* (S) la especificidad osciló entre 90.9% y 100% y la sensibilidad entre 44.2% y 91.9%. En un editorial del JAMA se dice con razón que "la ciencia serológica no ha progresado a tal grado de simplicidad, en que la determinación de sífilis puede ser colocada sobre una base similar a la de la determinación de albúmina en la orina".

COMO DEBEN VALORARSE EN RELACION AL DIAGNOSTICO LOS RESULTADOS POSITIVOS DE LAS REACCIONES DE FLOCULACION (ANTIGENOS CRUDOS Y DE CARDIOLIPINA)

Con las reacciones de desviación de complemento, pueden obtenerse resultados positivos falsos por errores técnicos: inexacta medida del complemento, amboceptor, glóbulos rojos, poder anti-complementario del suero o del antígeno. En las reacciones de floculación a veces el antígeno, con sueros negativos, forma ligeros agregados que serían erróneamente interpretados por individuos poco competentes.

Como es sabido muchas enfermedades, además de la sífilis, pueden dar resultados positivos con el empleo de las reacciones de desviación de complemento y floculación.

Desde 1908 y 1909 se llamó la atención sobre la positividad de la reacción de *Wassermann* en el paludismo. En la Conferencia Serológica de Washington,^{67,120,129} la reacción *Sellek-Frade II* dio en este tipo de enfermos 0% de falsos positivos y un 4.3% de dudosos. Sólo fue superada por la de *Hinton* que ofre-

ció un 0% de falsos positivos y dudosos. Todas las demás fueron afectadas por esta enfermedad en mayor o menor grado: *Kahn* 41.7%, *Kline* 25%.

La lepra es una enfermedad que se acepta como capaz de dar falsos positivos. En la Conferencia de Washington^{67,120,129} los porcentajes de las distintas reacciones fueron: *Kahn* 59.8%, *Kline* 51.7%, *Sellek-Frade* 41.7% y *Hinton* 28.3%.

En los pacientes con el diagnóstico establecido de tuberculosis⁶⁷ la *Sellek-Frade II* dio 0.8% de falsos positivos. Las reacciones de *Kahn* (S), *Kline* (D), *Eagle* y *Hinton* 0%.

En la mononucleosis infecciosa un 15.8% muestran resultados positivos falsos. Además también se encuentran en otras afecciones virales: neumonía atípica, hepatitis viral, varicela, herpes, etc. También se observan resultados positivos falsos en las siguientes espiroquetosis: fiebre recurrente, sodoku, leptospirosis icterohemorrágicas, angina de *Vincent*. En las leismaniosis (kala-azar, botón de Oriente y leismaniosis americana) también se encuentran.

Las colagenosis¹⁴¹ y enfermedades por autoinmunidad se encuentran con frecuencia como causa de positividades biológicas (enfermedad lúpica, poliartritis reumatoidea, tiroiditis de Hashimoto).

También se observan falsos positivos en la inmunización activa de niños³⁸ pertusis, difteria y tétanos y vacunación antivariolosa.¹²⁰

COMO DEBEN VALORARSE LAS REACCIONES DE FLOCULACION (ANTIGENOS CRUDOS Y DE CARDIOLIPINA) EN RELACION AL TRATAMIENTO

Las reacciones serológicas sirven como criterio orientador en el conocimiento de la terapéutica empleada. Tanto en la sífilis congénita como en la adquirida

se conoce que bajo la acción del tratamiento, la reagina sifilítica va perdiendo en intensidad, hasta que en un tiempo variable desaparece y aunque circulando no es demostrada por los diversos métodos empleados.

La apreciación de los efectos del tratamiento por las reacciones cualitativas es un procedimiento útil y práctico, pero que no nos ofrece de un modo exacto las variaciones en la reagina circulante, ya que un suero conteniendo 70 unidades y otro 40 serían reportados como ++++ (se designa con el nombre de unidad a la cantidad de reagina necesaria para dar un resultado positivo). De aquí que se hayan propuesto tanto para las reacciones de hemólisis como de floculación las llamadas reacciones cuantitativas, las cuales miden las cantidades de reagina antes y después del tratamiento.

Se encuentran en clínicas individuos con irreductibilidad de las reacciones de fijación de complemento o de floculación *Wassermann* resistentes o *Wassermann fast* de los autores norteamericanos. Tal persistencia se considera como un signo de actividad específica.

Días o meses después del tratamiento, algunos niños ya seronegativos se hacen nuevamente positivos, constituyendo lo que se conoce con el nombre de "Recaída Serológica", lo cual es el preludio de una recaída clínica aún no demostrada.

COMO DEBEN VALORARSE LOS
RESULTADOS DE LAS REACCIONES
DE FLOCULACION (ANTIGENOS
CRUDOS Y DE CARDIOLIPINA) EN
RELACION AL PRONOSTICO

Según *Hinton* los resultados de estas reacciones no definen el pronóstico. La intensidad de la reacción reportada como fuertemente positiva se encuentra en todos los períodos de la sífilis tanto en los que responden al tratamiento como en los resistentes a él. De otra

parte la positividad débil (+) puede encontrarse en todos los estados, aunque rara vez en el secundario.

Este resultado puede observarse igualmente en personas que fatalmente son lesionadas por la sífilis, como en las que no dan manifestación de ella.

El sistema de reportar los resultados de las reacciones por cruces ha desaparecido. Se recomienda emplear los términos de: positivo, negativo y dudoso; *Kolmer*^{38b} indica los de "fuertemente positivo", "débilmente positivo", "dudoso" y "negativo".

Señala en su concepto que los signos y síntomas de sífilis crónica serían mayores en relación a la importancia fisiológica del tejido dañado u órgano afectado, tanto que pocas espiroquetas en el cordón posterior y raíces posteriores de la médula espinal pueden producir infinitamente más daño, con poca reagina en la sangre, que un gran número de espiroquetas recogidas lejos en el sistema esquelético, con gran cantidad de reagina.

Sellek y *Frade* estiman que para la sífilis congénita los casos con fuertes alteraciones serológicas significan sífilis graves; sin embargo es frecuente observar casos débilmente positivos, tanto en casos graves como en los aparentemente normales.

Ahora se ha recomendado una terminología³⁸ nueva para referir los resultados de las pruebas serológicas de sífilis. El procedimiento proporciona uniformidad a los informes y evita anotaciones diagnósticas de sinonimia. De acuerdo con estas recomendaciones los términos serían: *Reactivo, débilmente reactivo y no reactivo (R, DR, y N)*. Ellos se emplean en lugar de positivo, débilmente positivo, dudoso y negativo. La prueba VDRL se reporta con esta terminología.

PRUEBAS TREPONEMICAS

No se recomienda su uso sistemático,^{10,138} reservándose como procedimientos de verificación para ser realizadas en casos de problemas diagnósticos y a petición del clínico. Su mayor utilidad reside en los siguientes casos: 1) Para distinguir reacciones sifilíticas de las llamadas biológicamente falsas positivas. 2) Para ayudar a establecer el diagnóstico de sífilis en aquellos pacientes con evidencia clínica o epidemiológica de esta enfermedad, quienes con el tiempo o bajo la acción de la terapéutica, dan resultados negativos con las pruebas no treponémicas.

Las pruebas treponémicas son usualmente más costosas y difíciles técnicamente que las pruebas no treponémicas y son sólo posibles en los laboratorios especializados de Salud Pública. Son altamente específicas pero varían en cuanto a sensibilidad. Un resultado reactivo con estas pruebas debe ser interpretado como una indicación de infección pasada o presente. Sus resultados no deben ser tomados como criterio de curación o como medio de control del tratamiento. La TPI queda indefinidamente positiva aun después de un adecuado tratamiento a menos que este fuera establecido tempranamente. La TPI es también sen-

sible y específica en el líquido cefalorraquídeo de casos de neurosífilis. Ella descubre el anticuerpo denominado inmovilisina.

TENDENCIA ACTUAL DE LA SEROLOGIA DE LA SIFILIS

Todas las pruebas serológicas con propósitos diagnósticos deben ser ejecutadas con un antígeno no treponémico.¹³⁸

Las pruebas reactivas deberán completar sus resultados mediante el empleo de una prueba cuantitativa no treponémica, por ejemplo, la VDRL. Ella resultará útil para seguir la actividad de la enfermedad y el resultado del tratamiento. Si por el contrario la prueba es negativa deberá reportarse tal resultado. En caso de dudas serológicas, después de practicar pruebas no treponémicas se realizará a petición del clínico una prueba treponémica. Una prueba no treponémica reactiva con una treponémica no reactiva indica una reacción biológicamente falsa positiva. Una reacción de este tipo sirve para detectar una importante enfermedad médica no sifilítica.

Tanto la TPI^{57,58} como la FTA^{14,15,16} y todas las pruebas de este tipo propuestas no permiten diferenciar las distintas especies de treponemas (*T. pallidum*, *T. partenue*, *T. guriculi*).

SUMMARY

Sellek, A. *Serology of acquired and congenital syphilis. Its historical development and current trend.* Rev. Cub. Ped. 45: 1, 1973.

All clinicians are interested in the development of serodiagnosis of acquired and congenital syphilis, since this disease is currently in a process of recrudescence in most nations, according to reports from the Departments of Public Health and WHO. The development of the serology of syphilis is being studied from the discovery of Wassermann reaction (1906) to the appearance of treponemal test (1949), comprising the main reactions of flocculation with lipoidic and cardiolipin antigens. It's orientated that laboratory tests should be done by highly-qualified and technically skilled personnel, since they are more complex than those carried out in the determination of albumin in the urine. Treponemal tests are expensive and technically difficult, for whose reason they are only carried out in "specialized Public Health laboratories". They are very useful to differentiate syphilis reactions from the so-called biologically-false positive reactions. The reactions which determine the reagin antibody (crude antigens or cardiolipin) will be used in the daily practice, since they are performed very easily and become positive earlier.

RESUME

Selpek, A. *Sérologie de la syphilis acquise et congénitale. Leur développement historique et tendance actuelle.* Rev. Cub. Péd. 45: 1, 1973.

Tous les cliniciens montrent un grand intérêt par le développement du sérodiagnostic de la syphilis acquise et congénitale, car cette maladie se trouve dans un processus de recrudescence dans la plupart des nations, d'accord aux rapports faits par les Départements de la Santé Publique et l'OMS. On étudie tout le développement de la sérologie de la syphilis des la découverte de la réaction de Wassermann (1906), jusque l'apparition des épreuves tréponémiques (1949), en renfermant les principales réactions de floculation avec antigènes lipoidiques et de cardiolipina (1941). Les épreuves de laboratoire doivent être faites par un personnel dressé techniquement, car celles-ci ne peuvent pas être comparées avec celles réalisées dans la détermination d'albumine dans l'urine. Les épreuves tréponémiques sont très chères et difficiles de faire techniquement; c'est pourquoi on ne les fait qu'aux "Laboratoires spécialisés de Santé Publique. Elles servent à distinguer les réactions de syphilis de celles qu'on appelle biologiquement fausses positives. Les réactions qui déterminent l'anticorps de réagine (cardiolipine) seront les plus utilisés dans la pratique quotidienne, puis que ils sont très facile et se font positives plus précocement.

Сельек А. Серология приобретенного и врожденного сифилиса. Историческое развитие его и современное состояние. Rev. Cub. Péd. 45: 1, 1973.

Все клиницисты интересуются развитием серодиагноза приобретенного и врожденного сифилиса, так как это заболевание в настоящее время находится в процессе обострения согласно данным отделов здравоохранения большинства стран и ВОЗ. Изучается развитие серология сифилиса с открытия реакции Вассермана (1906) до появления тестов спирохет (1949) включая главные реакции флюкуляции с липоидными антигенами и кардиолепина (1941). Рекомендуется проведение лабораторных тестов технически подготовленным и способным персоналом, так как эти анализы нельзя сравнивать с производимыми для определения альбумина в моче. Спирохетные пробы являются очень дорогостоящими и технически трудными, в связи с чем их производят в "специализированных лабораториях здравоохранения". Указанные тесты очень целесообразны чтобы различать реакции сифилиса от так называемых биологически ложных положительных. Реакции, определяющие антитело реакин (сырые антигены или кардиолипин) будут применены в повседневной практике, так как они очень простые и делаются положительными с большей быстротой.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Achton, G. y otros: Syphilis. Brux. Med. 50: 975, 1970.
- 2.—Andujar, J. J. y otros: Cardiolipin Test in Syphilis. American Journal Clinical Pathology, 18: 230, 1948.
- 3.—Bol. Corriente del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas de Cuba. Vol. VII, No. 26, junio 24 de 1972.
- 4.—Bol. Corriente del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas de Cuba. Vol. VII, No. 20, mayo 13 de 1972.
- 5.—Bordet, J.: Sur la mode d'action des serums cytoliques et sur l'unité d'alexine dan un meue serum. Ann. Inst. Pasteur, 15: 303, 1901 y 12:688, 1898.
- 6.—Bordet, J. and Gengou, O.: Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans pluyart des serums antimicrobiens. Ann. Inst. Pasteur, 15: 289, 1901.
- 7.—Casello, L. y Soriani, S.: A propósito de un caso de lúes congénita con manifestaciones medulares a tipo amiotrofia de Charcot-Marie-Tooth. Rev. di Patologia Nervosa e Mentale, 79: 54, 1958.
- 8.—a) Citron, J.: Die Serodiagnostik der Syphilis. Berl. klin. Wehnschr., 44: 1370, 1907.
b) Citron, J.: Die Bedeutung der Modernen syphilisforschung für die Bekämpfung der Syphilis. Berl. klin. Wehnschr., 45: 518, 1908.
- 9.—Colantuono, P.: Epatite interstiziale luetica. Considerazioni clinico-anatomopatologiche. Minerva Nipitologica, 7: 45, 1954.
- 10.—Chacko, C. W.: The Clinical Value of the Treponema Immobilization Test in the Diagnosis and Control of Syphilis. J. Clin. Pathology, 6: 227, 1953.
- 11.—Chediak, A.: El Diagnóstico de la Sifilis Practicado en una Gota de Sangre Descada y Desfibrinada. Archivos de Medicina Infantil, 1: 3, 1932.

- 12.—*Chediak, A.*: Simplificación del Diagnóstico Serológico de la Sífilis. *Revista Cubana de Laboratorio Clínico*, 11: 202, 1948.
- 13.—*D'Alessandro, G. and Dardanoni, L.*: Isolation and Purification of the Protein Antigen of the Reiter Treponemes. *Am. J. Syphilis*, 37: 137, 1953.
- 14.—*Deacon, W. E., Falcone, V. H. and Harris, A.*: A Fluorescent Test for Treponemal Antibodies. *Pros. Soc. Ex. Biol. Med.*, 96: 477, 1957.
- 15.—*Deacon, W. E., Freeman, E. M. and Harris, A.*: Fluorescent Treponemal Antibody Test. Modification Based on Quantitation (FTA200). *Pros. Soc. Exp. Biol. Med.*, 103: 827, 1960.
- 16.—*Deacon, W. E. and Hunter, E. F.*: Treponemal Antigens As Related to Identification and Syphilis Serology. *Pro. Soc. Ex. Biol. Med.*, 110: 352, 1952.
- 17.—*Dehmen, J.*: Symptomatische Makroglobulinemia Bei Lues Connata. *Klin. Wschr.*, 36: 869, 1958.
- 18.—*Duncan, W. P., Bossak, N. H. and Harris, H.*: Evaluation of the Fluorescent Treponemal Antibody (FTA) Test for Syphilis. Comparison with Treponema Pallidum Immobilization Test (TPI). *American Journal Clinical Pathology*, 36: 105, 1961.
- 19.—*Eagle, H.*: A New Flocculation Test for the Serum Diagnosis of Syphilis. *J. of Lab. and Clin. Med.* 17: 787, 1932.
- 20.—*Eagle, H.*: A Clinical and Statistical Evaluation of a New Flocculation Test for Syphilis. *J. of Lab. and Clin. Med.*, 18: 684, 1938.
- 21.—*Eagle, H.*: Laboratory Diagnosis of Syphilis. Mosby Co., St Louis, 137.
- 22.—Fluorescent Antibody Test for Neonatal Congenital Syphilis in early Childhood. A progres report. *Pediatrics*, 75: 1129, 1969.
- 23.—*Fuimara, N. J. y otros*: Manifestations of Late Congenital Syphilis. A analysis of 271 patients. *Arch. Dermat.*, 102: 78, 1970.
- 24.—*Gentile, I. y Gramboasi, N.*: Sífilis y Gonococcia en Niños. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 41: 237, 1970.
- 25.—*Giordano, A. S. and Culbertson, C.*: Cardiolipin Antigen in Serologic Tests for Syphilis. *Am. J. Clin. Pathology*, 18: 193, 1948.
- 26.—*Harris, A., Rosemberg, A. A. and Riedel, L. M.*: A Microflocculation Test for Syphilis Using Cardiolipin Antigen. *J. Ven. Dis. Inf.* 30: 46, 1946.
- 27.—*Harris, A. and Mahoney, J. F.*: Cardiolipin and Lecithin as reagents in Syphilis Serology. *A. J. P. Health*, 37: 997, 1947.
- 28.—*Harris, A.*: Quantitative Serologic Tests for Syphilis. A Standar Method of Reporting. *J. V. D. Inf.*, 28: 249, 1947.
- 29.—*Harris, A. and Rosenberg, A. A. y del Vecches, E. R.*: The VDRL Slide Flocculation for Syphilis. *J. V. D. Inf.* 29: 72, 1948.
- 30.—*Hinton, W. A.*: The Hinton Test for Syphilis. Third Modification. *J. Lab. and Clin. Med.*, 18: 198, 1932.
- 31.—*Jacobsthal, E.*: Versuche zu einer optischen Serodiagnose der Syphilis. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u exp. Therap.*, 8: 107, 1910.
- 32.—*Kahn, R. L.*: The Kahn Test. A Practical Guide. Baltimore, 1928.
- 33.—*Kipins, J. y otros*: Sífilis Congénita Neonatal. Diagnóstico por la anti IgM prueba de fluorescencia treponémica. *Rev. Inst. Med. Trop., Sao, Oaolo*, 13: 179, 1971.
- 34.—*Khurgina, S. L. y otros*: Clínico-anatomical peculiarities of congenital syphilis in early childhood. *Pediat. Akush. Ginekol.*, 1: 30, 1970.
- 35.—*Kline, B. S.*: Microscopic Slide Precipitation Test for Syphilis. Williams and Wilkins, Baltimore, 1932.
- 36.—*Kline, B. S.*: Cardiolipin Lecithin Antigen. *Am. J. Clin. Pathology*, 17: 874, 1947.
- 37.—*Kline, B. S.*: Development of a single standard slide test for syphilis. *Am. J. Clin. Path.*, 48: 185, 1948.
- 38.—*Kolmer, J. A. and Lynch, E. R.*: False Positive Reactions in the Serologic Diagnosis of syphilis and their Relation to the Test for Immobilization of Treponema Pallidum. *Am. J. Clinical Pathology*, 23: 854, 1953.
- 38.—b) *Kolmer, J. A.*: Diagnóstico Clínico por los Análisis de Laboratorio. Editorial Interamericana. México, 1954.
- 39.—*Landsteiner, K., Müller, R. und Pözl, O.*: Zur Frage der Komplementbindungsreaktionen bei Siphilis. *Wien. Klin. Wchnschr.* 20: 1565, 1907.
- 40.—*League of Nations Health Organization*: Report of the Technical Laboratory Conference at Copenhagen, Genova, 1923.
- 41.—*League of Nations Health Organization*: Report of the Laboratory Conference at Copenhagen, 1928.
- 42.—*Levaditi, C. and Yamanouchi, T.*: Le Serodiagnostic de la Syphilis. *Comp. Rend. Soc. de Biol.*, 682: 740, 1907.
- 43.—*Levine, B., Kline, B. S. and Suessenguth, H.*: Clinical and Serologic Evaluation of 27103 Consecutive Slide Tests with Cardiolipin Lecithin Kline Antigen. *Am. J. Clin. Path.* 18: 212, 1948.
- 44.—*Lorenzo, J. y de Castellet, F.*: Consideraciones sobre el reumatismo sífilítico en la infancia. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 28: 698, 1957.
- 45.—*McLoad, C. P. and Magnuson, H. J.*: Agglutination of Treponema Pallidum in Syphilitic Serums. *Public Health Rep.* 68: 477, 1953.
- 46.—*McDonald, R.*: Congenital Syphilis has many faces. *Clin. Pediat. (Phila)*, 9: 10, 1970.

- 47.—*Mahoney, J. F.*: Cardioliipin. Editorial, *A. J. Clin. Path.*, 18: 230, 1948.
- 48.—*Mamunes, P.*: Early Diagnosis of Neonatal Syphilis. Evaluation of a Gamma Fluorescent Treponemal Antibody Test. *Am. J. Dis. of Children*, 120: 17, 1970.
- 49.—*Mazzocupa, D. y otros*: Incidencia y Patomorfosis de la Sífilis Congénita en los últimos veinte años. *Clin. Pediat. (Bologna)*, 9: 3, 1967.
- 50.—*Marie, A. y Levaditi, C.*: Les Anticorps-syphilitiques dans le Cephalorachidien des Paralitiques Generaux et des tabétiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 21: 138, 1907.
- 51.—*Meinicke, E.*: Meine Klarungreaktion MKR. *München med. Wehnschr.*, 76: 112, 1929.
- 51.—b) *Meinicke, E.*: Meine Klarungreaktion auf Syphilis Mit Activen Serum. *Klin. Wehnschr.*, 10: 1297, 1931.
- 52.—*Meinicke, E.*: A New Reaction the MKRII in Cerebrospinal Fluids. *J. of Lab. and Clin. Med.*, 18: 518, 1934.
- 53.—*Michaelis, L.*: Die Wassermann's Syphilisreaktion. *Berl. Klin. Wehnschr.*, 41: 1103, 1907.
- 54.—*Michaelis, L.*: Precipitinreaktion bei Syphilis. *Berl. Klin. Wehnschr.*, 44: 1477, 1907.
- 55.—*Mishra, S.*: Congenital Syphilitic Retrobulbar Neuritis. *J. of the Indian Med. Ass.*, 31: 32, 1958.
- 56.—*Müller, H.*: Dea Ballungsreaktion bei Lues MBRII. *Klin. Wehnschr.*, 11: 1196, 1938.
- 57.—*Nelson, R. A. and Mayer, M. M.*: Immobilization of Treponema Pallidum in vitro by Antibody Produced in Syphilitic Infection. *J. Ex. Biol.*, 69: 369, 1949.
- 58.—*Nelson, R. A. and Diesendruck, J. A.*: Studies on Treponemal Immobilizing Antibodies in Syphilis. Technique of measurement and factors influencing immobilization. *J. Inn.*, 66: 667, 1951.
- 59.—*Nelson, R. A.*: The Immune Adherence Phenomenon. An Immunologically Specific Reaction Between Microorganism and Erythrocytes Leading to Enhanced Phagocytosis. *Science*, 118: 733, 1958.
- 60.—*Olansky, S., Harris, A. and Casey, H.*: Immune Adherence Test for Syphilis. Comparison With TPI and VDRL Slide Tests. *Public Health Rep.*, 69: 521, 1954.
- 61.—*Oropeza, P. y otros*: Sífilis Congénita y Prenatal. *Rev. Venezolana San. y Ass. Social*, 30: 273, 1965.
- 62.—*Pangborn, M. C.*: Isolation and Purification of Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *J. Biol. Chem.*, 143: 427, 1941.
- 63.—*Pangborn, M. C.*: Acid Cardioliipin and an Improved Method for the Preparation of Cardioliipin from Beef Heart. *J. Biol. Chem.*, 137: 454, 1941.
- 64.—*Pangborn, M. C.*: A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *Pros. Soc. Ex. Biol. Med.*, 48: 894, 1941.
- 65.—*Plaut, F.*: Ueber den gegenwärtigen Stand des Serologischen Luesnachweises Zentralnrvensystems. *München med. Wehnschr.*, 54: 1468, 1907.
- 65.—*Partnoy, J. and Magnuson, H. J.*: Treponema Pallidum Complement Fixation (TPCF) TEST FOR SYPHILIS. *A. J. Clin. Path.*, 26: 313, 1956.
- 67.—*Parran, T., Hazen, H. H., Mahoney, J. F., Sanford, A. H., Sencar, F. E., Simpson W. M. and Vonderlehr, R. A.*: Preliminary Report on the Washington Serology Conference. *Ven. Dis Inf.*, pags. 161-194, 1942.
- 68.—*Porges, O. und Meier, G.*: Ueber die Rolle der Lipoid bei der Wassermann'schen Syphilis Reaktion. *Ber. Klin. Wehnschr.*, 45: 731, 1908.
- 69.—*Rein, Ch. R. and Hazay, W.*: Rapid Heating of Serum for the Kline Tests for Syphilis. *A. J. C. Path.*, 10: 288, 1940.
- 70.—*Rein, Ch. R. and Bossak, H. N.*: Cardioliipin Antigen in the Serodiagnosis of Syphilis. A Microfloculation Slide Test. *Am. J. Syp. Gon. and Ven. Dis.*, 30: 40, 1946.
- 71.—*Rein, Ch. R. and Koren, G. R.*: The Newer Serologic Test for Syphilis. *Rev. Cubana de Lab. Clinico*, 1: 112, 1947.
- 72.—*Rein, Ch. R. and Kent, J. F.*: False Positive Test for Syphilis. *J. A. M. A.*, 133: 1001, 1947.
- 73.—*Rein, Ch. R.*: Serodiagnostic Procedures Employing Antigens of Treponema Pallidum. *A. J. Clin. Pathology*, 25: 940, 1955.
- 74.—Resurgimiento de las Enfermedades Venéreas. Boletín de la New York Academy of Medicine. Vol. 41, No. 7, 1965. Reproducido de la revista "Laboratorio". España, XLI: 247, 1966.
- 75.—Resurgimiento de las Enfermedades Venéreas. Boletín de la New York Academy of Medicine. Vol. 41, Núm. 10, 1964. Reproducido por la revista "Laboratorio". Granada, España, XXXIX: 217, 1965.
- 76.—*Rosenanau, B. J. and Kent, J. F.*: Resistance of Specifically Sensitized Treponema Pallidum to Methylene Blue Stain. *Pros. Soc. Ex. Biol. Med.*, 91: 579, 1956.
- 77.—*Sachs, H. W. and Georgi, W.*: Zur Serodiagnostik der Syphilis Mittels Ausflockung Durch Cholesterinierte Extracte. *Med. Klin.*, 14: 805, 1918.
- 78.—*Sellek, A.*: Valor Clínico de las Reacciones Serológicas en la Sífilis Adquirida. *Rev. de Med. y Cir. de la Habana*, pag. 850, 1932.
- 79.—*Sellek, A.*: Valor Clínico del Examen de Líquido Cefalorraquídeo en la Sífilis Adquirida del Adulto. *Vida Nueva*, pag. 361, 1932.
- 80.—*Sellek, A. y Frade, A.*: Valor Comparativo de la Microrreacción Chediak con la MKRII de Meinicke y Standard de Kahn en

las Afecciones Cardioaórticas y del Sistema Nervioso. Rev. Med. Cubana, 44: 274, 1933.

- 81.—Sellek, A.: Comentarios Obtenidos de Cuatrocientos Exámenes de Líquido Cefalorraquídeo en la Sífilis Nerviosa del Adulto. Consideraciones Clínicas y de Laboratorio. Vida Nueva, Dic. 15 de 1932.
- 82.—Sellek, A. e Ibarra, R.: Tabes Dorsal. Consideraciones Generales. Revista Médica Cubana, 41: 1308, 1932.
- 83.—Sellek, A.: Sífilis Congénita de la Infancia. Valor en ella de las Reacciones Serológicas y Examen de Líquido Cefalorraquídeo. Archivos de Medicina Infantil, 2: 33, 1933.
- 84.—Sellek, A. y Frade, A.: Sobre la Necesidad de Practicar más de una de las Modernas y Sensibles Reacciones de Precipitación para el Serodiagnóstico de la Sífilis. Estudio Fundamentado en la práctica de 2259 reacciones. Revista Médica Cubana, 44: 1164, 1933.
- 85.—Sellek, A.: Nuevos Comentarios Acerca del Examen de Líquido Cefalorraquídeo en la Neurosífilis del Adulto. Consideraciones Generales. Vida Nueva, 32: 112, 1933.
- 86.—Sellek, A. y del Frade, A.: Sobre la Sensibilidad de las Reacciones de Meinicke (M. K. R. II) y de Kahn (Standard) en las Afecciones del Sistema Nervioso. Estudio en el Suero Sanguíneo. Rev. Médica Cubana, 45: 540, 1934.
- 87.—Sellek, A. y del Frade, A.: Sobre la Utilidad de las Modernas Reacciones de Precipitación, en el Diagnóstico de las Afecciones Cardioaórticas de origen Luético. Revista Médica Cubana, 45: 669, 1934.
- 88.—Sellek, A.: Los Síndromes Analíticos del Líquido Cefalorraquídeo en Neurosífilis. Rev. Médica Cubana, 45: 540, 1934.
- 89.—Sellek, A. y del Frade, A.: Sobre la sensibilidad de la M. K. R. II de Meinicke y Standard de Kahn en las Afecciones Oculares de origen Luético. Rev. Médica Cubana, 45: 1196, 1935.
- 90.—Sellek, A., Frade, A. y Drake, T.: Sobre el Porcentaje de Sifilíticos en Cuba. Población Enferma (Primera parte). Anales del Hospital Universitario, 1: 33, 1935.
- 91.—Sellek, A., Frade, A. y Drake, T.: Sobre el Porcentaje de Sifilíticos en Cuba. Población Enferma (Segunda Parte). Anales del Hospital Universitario, 1: 150, 1935.
- 92.—Sellek, A. y del Frade, A.: Estudio Serológico de la Etiología Luética de los Fibromas Uterinos por las Reacciones de Kahn (St.) y Meinicke (M. K. R. II). Revista Médica Cubana, 46: 978, 1935.
- 93.—Sellek, A. y del Frade, A.: Sobre la Sensibilidad de las Reacciones de Meinicke (M. K. R. II) y Kahn (Standard) en Clínica Médica. Archivos de Medicina Interna, 1: 1025, 1935.
- 94.—Sellek, A. y del Frade, A.: Sobre las reacciones de Kahn (S) intensamente positivas, unidas a una Meinicke negativa o dudosa. Resolución Serológica de este problema. Vida Nueva, 36: 494, 1935.
- 95.—Sellek, A. y del Frade, A.: Sobre una modificación de la M. K. R. II de Meinicke usando una pequeña cantidad de suero. Su valor en Sífilis Congénita de la Infancia. Archivos de Medicina Infantil, 4: 229, 1935.
- 96.—Sellek, A. y del Frade, A.: Sobre una modificación de la M. K. R. II de Meinicke usando una pequeña cantidad de suero. Su valor en Sífilis Congénita de la Infancia (Segunda Comunicación). Archivos de Medicina Infantil, 5: 6, 1936.
- 97.—Sellek, A. y del Frade, A.: Tercera comunicación sobre la segunda reacción de aclaramiento de Meinicke por técnica Sellek-Frade. Método perfeccionado. Archivos de Medicina Infantil, 5: 105, 1936.
- 98.—Sellek, A. y del Frade, A.: Estudio de la Meinicke por técnica Sellek-Frade en relación al análisis de líquido cefalorraquídeo. Archivos de Medicina Infantil, 5: 307, 1936.
- 99.—Sellek, A. y del Frade, A.: Estudio de la Meinicke por técnica Sellek-Frade en relación a los antecedentes obstétricos. Archivos de Medicina Infantil, 5: 384, 1936.
- 100.—Sellek, A. y del Frade, A.: Estudio de la Meinicke por técnica Sellek-Frade en relación a la reacción de: apotonamiento de Müller (M. B. R. II). Rev. de Parasitología, Clínica y Laboratorio, 2: 705, 1936.
- 101.—Sellek, A. y del Frade, A.: Un estudio sobre la relativa sensibilidad de las reacciones de Sachs-Witebsky y Meinicke por técnica Sellek-Frade. Rev. de Par. Clin. y Lab., 3: 71, 1937.
- 102.—Sellek, A. y del Frade, A.: Estudio de la Meinicke por técnica Sellek-Frade en relación a la terapéutica específica. Archivos de Medicina Interna, 2: 787, 1936.
- 103.—Sellek, A. y del Frade, A.: La reacción de Meinicke por técnica Sellek-Frade en sífilis congénita de la infancia. Estado actual de su técnica. Vida Nueva, 39: 38, 1937.
- 104.—Sellek, A. y del Frade, A.: Estudio de la especificidad de la Meinicke por técnica Sellek-Frade. Archivos de Medicina Infantil, 6: 108, 1937.
- 105.—Sellek, A. y del Frade, A.: Un estudio sobre la relativa sensibilidad de las reacciones de Kahn (S), Meinicke (M. K. R. II) y Meinicke por técnica Sellek-Frade en 100 niños nacidos de padres luéticos. Archivos de la Sociedad de Estudios Clínicos, 1: 187, 1937.
- 106.—Sellek, A. y del Frade, A.: Un estudio sobre la relativa sensibilidad de las reacciones de Hinton (3ª modificación) y Meinicke

- ke por técnica Sellek-Frade. *Vida Nueva*, 40: 51, 1937.
- 107.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: El serodiagnóstico de la sífilis congénita de la infancia, ha dejado de constituir un problema para la medicina contemporánea (Primera parte). *Rev. de Par. Clin. y Lab.*, 3: 325, 1937.
- 108.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: El serodiagnóstico de la sífilis congénita de la infancia, ha dejado de constituir un problema para la medicina contemporánea (Segunda parte). *Rev. de Par. Clin. y Lab.*, 3: 405, 1937.
- 109.—*Sellek, A.*: ¿Es posible mediante una prueba serológica extraordinariamente sensible evitar las punciones lumbares? *Crónica Médico Quirúrgica de La Habana*, 64: 140, 1938.
- 109.—b) *Sellek, A.*: Sobre la interpretación clínica de los resultados de las reacciones serológicas de la sífilis. *Archivos de Medicina Infantil*, 7: 463, 1938.
- 110.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Reacciones serológicas de la sífilis y paludismo en la infancia. *Archivos de Medicina Infantil*, 7: 388, 1938.
- 111.—*Sellek, A.*: Sobre los caracteres analíticos del líquido cefalorraquídeo en la sífilis congénita general y nerviosa. *Bol. de la Sociedad Cubana de Pediatría*, X: 388, 1938.
- 112.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Serodiagnóstico de la sífilis congénita mediante un extracto lipóidico sensibilizado con benjui (SF II) *Rev. Cub. de Pediatría*, 11: 516, 1939.
- 113.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Serodiagnóstico de la sífilis congénita, mediante un extracto lipóidico sensibilizado con benjui en el suero sanguíneo y en el líquido cefalorraquídeo. *Rev. Médica Cubana*, XI: 999, 1939.
- 114.—*Sellek, A.*: ¿Como debe el pediatra valorar los resultados de las reacciones serológicas y exámenes de líquido cefalorraquídeo en la sífilis congénita actual? *Revista Cubana de Pediatría*, 12: 295, 1940.
- 115.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Reacción de floculación de Mazzini en clínica infantil. *Archivos de Medicina Infantil*, 12: 105, 1940.
- 116.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Sobre las falsas positividad de las reacciones de hemólisis y floculación de sífilis en el líquido cefalorraquídeo. Estudio sobre 50 casos de meningitis tuberculosa. *Archivos de Medicina Infantil*, 9: 184, 1940.
- 117.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Lecciones del curso sobre serología de la sífilis dado en el VIII Congreso Médico Nacional. *Vida Nueva*, XLVI: 230, 1940.
- 118.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Sobre las falsas positividad de las reacciones serológicas de la sífilis en la tuberculosis infantil. *Archivos de Medicina Infantil*, X: 61, 1941.
- 119.—*Sellek, A.*: Serología de la sífilis adquirida y congénita. Tesis de Adscripción a la Cátedra de Microscopia y Quimica Clínica. *Revista Cubana de Medicina*, Mayo y Junio de 1943.
- 120.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Conferencia serológica de Washington *Revista de la Sanidad Municipal (Habana)*, 2: 315, 1943.
- 121.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Sensibilidad de las reacciones serológicas de la sífilis en los periodos primario y secundario. *Vida Nueva*, LII: 204, 1943.
- 122.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Conferencia serológica de Washington. Especial referencia a los resultados de la reacción Sellek-Frade II. *Boletín de la Sociedad de Estudios Clínicos de La Habana*, 37: 323, 1943.
- 123.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Sensibilidad de las reacciones serológicas según los resultados de la Conferencia Serológica de Washington. *Vida Nueva*, LIII: 62, 1944.
- 124.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Porcentaje y naturaleza de las reacciones falsamente positivas de sífilis en tuberculosis. *Archivos de Medicina Infantil*, 17: 139, 1945.
- 125.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: La reacción de Kline con antígeno de cardiopina en el serodiagnóstico de la sífilis congénita. *Revista Cubana de Laboratorio Clínico*, II: 186, 1948.
- 126.—*Sellek, A., del Frade, A., Montero, R. y Martínez Patricio, A.*: Reacciones serológicas de sífilis positivas siguiendo a la vacunación antivariolosa en niños. *Revista Cubana de Laboratorio Clínico*, 3: 64, 1949.
- 127.—*Sellek, A. y del Frade, A.*: Valoración de los antígenos de cardiopina en el serodiagnóstico de la sífilis congénita. *Revista Cubana de Laboratorio Clínico*, IV: 57, 1950.
- 128.—*Sellek, A., del Frade, A. y Martínez Patricio, A.*: The value of Cardioplin Antigens in the Serodiagnosis of Congenital Syphilis in Children. *Revista Cubana de Laboratorio Clínico*, V: 307, 1951.
- 129.—*Sezanova, L. V. y otros*: Sífilis de los padres como causa de muchos trastornos neuropsíquicos en niños. *Vestu Derm. Ven.* 43: 57, 1969.
- 130.—*Solafini, G.*: Dos casos de péntigo sífilítico en un niño recién nacido con lesiones de osteocondritis múltiples. *Minerva Pediátrica*, 22: 902, 1970.
- 131.—*Stout, J. W.*: Reactivi of Test Using Cardioplin in a Limited Number of nosyphilitic cases. *Am. J. Ven. D.*, 31: 314, 1947.
- 132.—*Stout, G. W., Wallace, A. L. and Harris, A.*: Changing patters in Syphilis Serology in Public Health, 77: 29, 1962.

- 133.—Venereal Disease Branch Report. Fiscal years 1963 and 1964. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Communicable Disease Center. Atlanta, Georgia.
- 134.—*Wassermann, A., Neisser, A. and Bruck, C.*: Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsche Med. Wchnschr.*, 32: 445, 1906.
- 135.—*Wassermann, A.*: Ueber die Entwicklung den Genwärtigen Stand der Serodiagnostik Gegenüber Syphilis. *Berl. Klin. Wchnschr.*, 44: 1599, 1907.
- 136.—*Weil, E.*: Ueber den Lues-antikörpernachweis imblute von Luetischen. *Wien. Klin. Wchnschr.*, 44: 1570, 1907.
- 137.—*Weil, E. and Braun, H.*: Ueber die Rolle der Lipoide bei der Reaktion auf Lues. *Wien. Klin. Wchnschr.*, 21: 151, 1908.
- 138.—*Wallace, A. L.*: Trends and Uses of Various Tests in Syphilis Serology Today. *American Journal of Clinical Pathology*, 44: 712, 1965.
- 139.—Washington Serology Conference: Preliminary Report. *Ven Dis. Inf.*, 23: 161, 1942.
- 140.—*Widlock, D.*: The VDRL Slide Test. A Comparison with Mazzini, Kahn, and Kolmer Test for Syphilis. *Am. J. Clin. Path.*, 18: 18, 1948.
- 141.—*Zelmann, H. E.*: The Incidence of Positive Serologic Tests for Syphilis in the Collagen Diseases. *Am. J. G. and V. Dis.* 36: 163, 1952.
- 142.—*Strauss, A. J. y otros*: Congenital syphilis a continuing problem. *Virg. Med.*, 94: 684, 1967.
- 143.—*Hoffmann, F. D.*: y otros: Status of serological testing for congenital syphilis. *J. Pediat.*, 71: 686, 1967.
- 144.—*Mikol, C.*: Valor semiológico de las reacciones de reagina fuera de la sífilis. *La Presse Medicale*, Vol. 74, no. 32, 1966
- 145.—*Sellek, A.*: Fundamento de las reacciones serológicas de la sífilis. *Rev. Vida Nueva*, L: 141, 1942.