



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Dirección Postal: Inst. "Pedro Kouri". Apartado Postal 601 Marianao 13. La Habana, Cuba
e-mail: ciipk@ipk.sld.cu

ISSN- 2490626

ACOGIDA A LA TARIFA DE IMPRESOS PERIÓDICOS INSCRIPTOS EN LA ADMI DE CORREOS No. 831 151 22 1

Índice

Actualización semanal de la COVID-19 en Cuba.....273
 Diagnosticadores seguros para la sífilis venérea en Cuba.....274
 Tablas:..... 280

ACTUALIZACIÓN SEMANAL DE LA COVID-19 EN CUBA.

Al cierre del día de ayer, 13 de septiembre, se encuentran ingresados en hospitales para vigilancia clínica epidemiológica mil 729 pacientes, confirmados ingresados 576 (12,2%), 559 el 97% con evolución clínica estable. Se reportan 108 fallecidos, se acumulan 4 mil 040 pacientes recuperados (85,5%). Para COVID-19 se estudiaron 7 mil 380 muestras, resultando 42 muestras positivas. El país

acumula 492 mil 527 muestras realizadas y 4 mil 726 positivas (0,96%). De los 42 casos diagnosticados: 41 son cubanos y un extranjero con fuente de infección en el exterior. De los 42 casos confirmados, 17 son masculinos y 25 son femeninas. El 71,4% (30) fueron asintomáticos, acumulándose 2 mil 775 que representan el 58,7% de los confirmados hasta la fecha.



DIAGNOSTICADORES SEGUROS PARA LA SÍFILIS VENÉREA EN CUBA

Islay Rodríguez, Yudeimys Espinosa, Eduardo Echevarria

Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales (LNR-TPE).
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK)

Para la pesquisa y confirmación serológica de la sífilis se requieren de diagnosticadores efectivos y seguros. Atendiendo al fallo en su desempeño estos se clasifican considerando la potencialidad de los errores del diagnóstico que con ellos se informa para causar daño individual y a la comunidad. De este modo, se ubican en las clases C y D. La clase C (*alto riesgo individual o riesgo moderado para la salud pública*) agrupa los diagnosticadores diseñados para detectar la presencia de, o la exposición a, un agente de transmisión sexual, entre otros propósitos. La clase D (*alto riesgo individual y alto riesgo para la salud pública*) incluye los diagnosticadores diseñados para detectar la presencia de, o la exposición a, un agente transmisible por la sangre, por los componentes sanguíneos, por los derivados de la sangre, por células, tejidos u órganos, con el objetivo de evaluar su aptitud para la transfusión o el trasplante.¹

Debido al impacto social asociado al uso de los diagnosticadores clase D es necesario establecer controles que garanticen la efectividad, seguridad y calidad de los mismos.²

El diagnóstico serológico de sífilis en Cuba se realiza fundamentalmente con las pruebas no treponémicas VDRL (siglas de Venereal Disease Research Laboratory) o RPR (detección rápida de reagentes plasmáticos) y la prueba treponémica TPHA (Hemaglutinación de *Treponema pallidum*).³

Todas son relativamente sencillas de realizar pero en la calidad de sus resultados intervienen un grupo de factores relacionados con la competencia de los especialistas que las ejecutan, la calidad de los diagnosticadores e insumos utilizados, así como las condiciones ambientales del laboratorio.⁴ Los antígenos utilizados en las pruebas VDRL y RPR se preparan a partir de

la mezcla de un extracto alcohólico de cardiolipina extraída de corazón de buey, colesterol y lecitina purificada, esta última también extraída de corazón de buey o de la yema de huevo. El antígeno para RPR comprende además partículas de carbón coloidal que facilitan la visualización de la reacción y EDTA para asegurar su estabilidad y la reproducibilidad en los resultados.⁴ En cambio, con este mismo propósito, en la técnica de VDRL durante muchos años se requirió de la preparación previa del antígeno en una emulsión con tampón salino que solo resultaba útil durante la jornada de trabajo. Desde hace aproximadamente una década se introducen en la composición del antígeno otros elementos no revelados por los fabricantes que garantizan una mayor estabilidad; esta es la variante que desde el 2011 se utiliza en Cuba.

La composición química compleja y no siempre estable de los antígenos utilizados en ambas pruebas, principalmente en la VDRL (prueba más difundida en Cuba), atentan contra la calidad y estabilidad de sus actividades biológicas.

Un ejemplo de ello lo constituye el sobre-registro de casos de sífilis informados durante la primera mitad de la década del 2000 en el país. Esto motiva en el año 2005 la solicitud del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), máxima entidad regulatoria para salud pública, al Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas en el Instituto “Pedro Kourí” (IPK), de controlar como laboratorio evaluador externo la calidad de cada uno de los lotes de los diferentes diagnosticadores de sífilis disponibles antes de la liberación para su utilización, atendiendo al reconocimiento formal de sus competencias.²

Desde el 2005, con el propósito de limitar los errores en el tamizaje de la sífilis y de ayudar a alcanzar el menor riesgo de su transmisión a través de las transfusiones sanguíneas, el laboratorio nacional de referencia en el IPK, actualmente Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales (LNR-TPE) realiza de forma gratuita el control de la calidad de los lotes de los diagnosticadores disponibles (VDRL, RPR y TPHA), además de la evaluación del desempeño diagnóstico para autorizar el registro y comercialización de los mismos en el país.⁵ Este control incluye a los producidos a nivel nacional y a los importados y se extiende a la etapa posterior a la liberación de cada lote tras la notificación de inconformidades en su desempeño por parte de los laboratorios que los utilizan o ante solicitudes específicas de sus fabricantes.

Además de los diagnosticadores convencionales se han evaluado pruebas rápidas para la pesquisa en poblaciones claves como: hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), pacientes seropositivos al virus de inmunodeficiencia humana y embarazadas (durante la gestación y antes del momento del parto).

Los resultados han propiciado su uso en proyectos de intervención para la prevención y control de la sífilis, fundamentalmente en HSH.

En la figura 1 se resume de forma cronológica la actividad reguladora desarrollada por el LNR-TPE en el período 2005-2018, y en la figura 2 se muestran las frecuencias absolutas de lotes de diagnosticadores evaluados por año, independientemente del motivo del control de la calidad.

Año	Actividad
2018	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación (IPK-CECMED en conjunto) - Transferencia tecnológica de control de la calidad de lotes de diagnosticadores al Laboratorio de Control Biológico del CECMED - Evaluación del desempeño diagnóstico de la prueba de quimioluminiscencia SYPHILIS (Roche, Alemania) para Banco de Sangre Provincial de La Habana - Evaluación del desempeño diagnóstico de la prueba rápida SUMARAPID VIH 1/2-Sífilis (3 líneas) (CIE, Cuba)
2017	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2016	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2015	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación del desempeño diagnóstico de prueba rápida Syphilis Whole Blood/Serum/ Plasma Cassette (Wondfo Biotech Co., LTD, Rep. Pop. China) - Se introduce prueba VDRL estabilizado (Helfa Diagnósticos, Cuba) - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2014	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2013	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2012	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación e introducción de la prueba VDRL-Plus (Centis, Cuba) con suero sin inactivar - Evaluación del desempeño diagnóstico de prueba rápida SD BIOLINE Syphilis 3.0 (Standard Diagnosis, Inc, Rep. Corea del Sur) - Se perfecciona el informe de análisis (Certificado de Análisis) - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2011	<ul style="list-style-type: none"> - Se introduce prueba VDRL estabilizado (Spinreact S. A., España) - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2010	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2009	<ul style="list-style-type: none"> - Por invitación del CECMED se recibe capacitación en la Regulación No. 3/2009 del CECMED (Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico) y comienza la introducción paulatina de requisitos de la misma en el laboratorio nacional de referencia - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2008	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2007	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación del desempeño diagnóstico de VDRL, RPR y TPHA (Centis Diagnósticos, Cuba) - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2006	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación del desempeño diagnóstico de VDRL (E.P.B. "Carlos J. Finlay", Quimefa) - Control de la calidad de lotes de diagnosticadores para su liberación
2005	<ul style="list-style-type: none"> - Introducción del control regulatorio para liberación de lotes (por solicitud del CECMED) - Evaluación de lotes de VDRL (E.P.B. "Carlos J. Finlay", Quimefa) en reclamación

Figura 1. Resumen cronológico de la actividad reguladora del Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales para la evaluación y liberación de diagnosticadores para sífilis en Cuba durante el periodo 2005-2018.

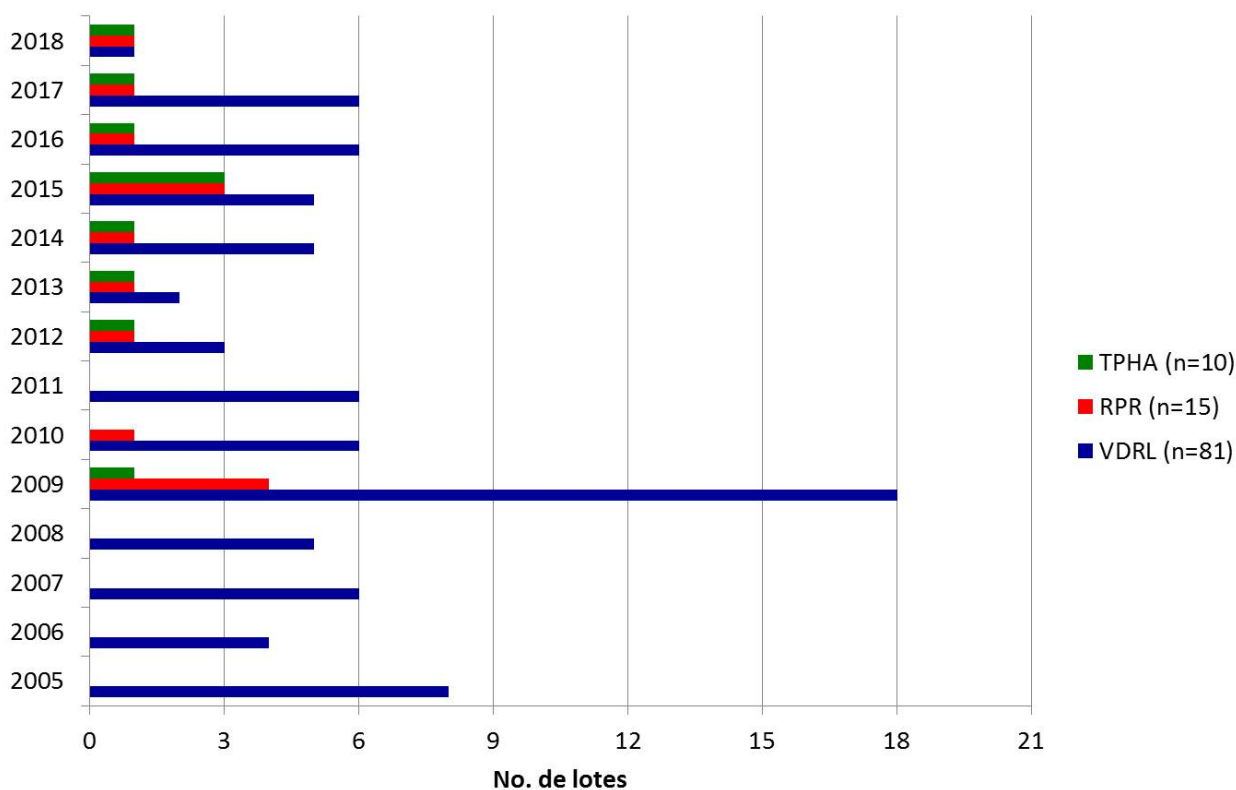


Figura 2. Frecuencia absoluta de lotes de diagnosticadores de sífilis evaluados por año en el Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales durante 2005-2018.

Como se puede apreciar el mayor número de lotes se corresponde a VDRL, esta es la prueba de uso más amplio en el país ya que se emplea en laboratorios de policlínicos, hogares maternos, hospitales, centros municipales y provinciales de higiene, epidemiología y microbiología (CMHEM y CPHEM, respectivamente), bancos de sangre e institutos. En cambio la solicitud de evaluación de lotes de RPR y TPHA fue inferior. Esta disparidad obedece a que la RPR a pesar de sus ventajas es poco aceptada en los laboratorios de la red nacional y su uso se limita a los momentos de baja disponibilidad de estuches de VDRL. Así mismo sucede para la TPHA que se utiliza exclusivamente en los CPHEM y el LNR-TPE.

Los diagnosticadores evaluados procedieron de la Empresa de Productos Biológicos “Carlos J. Finlay”, comercializados por *Quimefa* en una primera etapa y posteriormente por *Helpa Diagnósticos* (n=52; de ellos, 51 VDRL y 1 RPR) y del Centro de Isótopos (*Centis*) de Cuba o *Spinreact S. A.* de España (n=54; de ellos, 30 VDRL, 14 RPR y 10 TPHA). Los reactivos y controles que componen los estuches comercializados por *Centis* proceden de *Spinreact S. A.*

La figura 3 representa el número de lotes evaluados según diagnosticador y el motivo que originó el control de la calidad, así como la cantidad de ellos que en cada caso se informaron con desempeño satisfactorio.

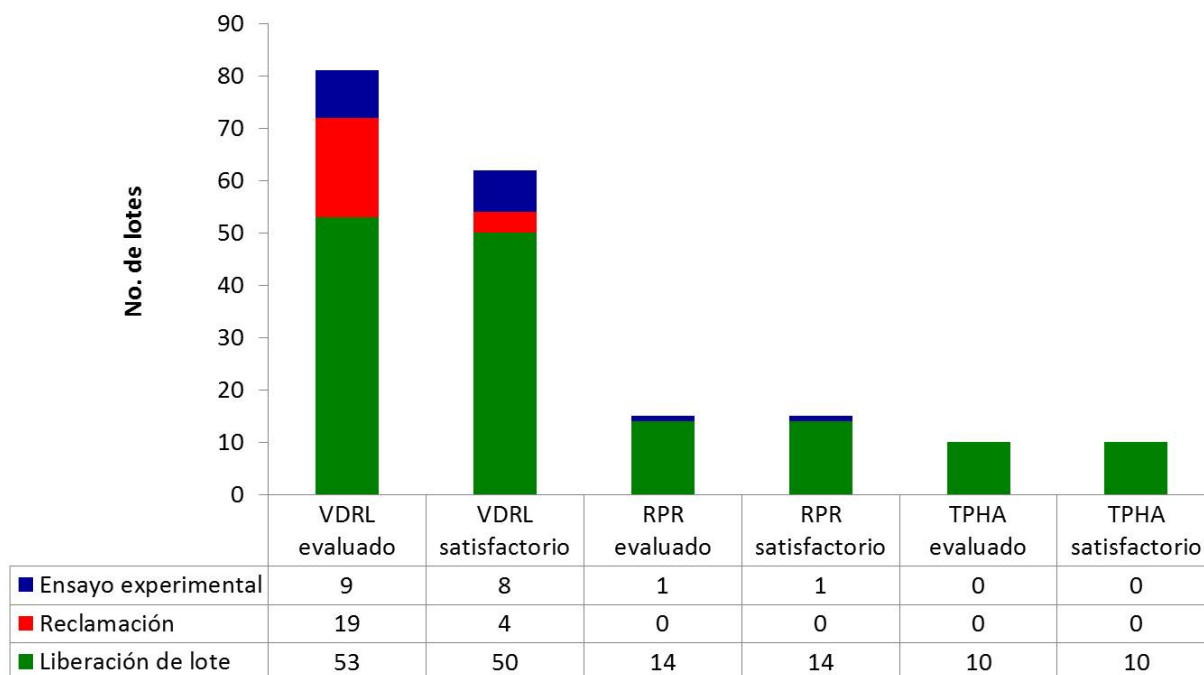


Figura 3. Número de lotes de diagnosticadores de sífilis evaluados (VDR, RPR y TPFA) según el motivo que originó el control de la calidad y número de lotes con resultados satisfactorios en cada caso. LNR-TPE, 2005-2018.

Para la evaluación se seleccionaron muestras de sueros de referencia de la seroteca del LNR-TPE con resultados no reactivos y reactivos (con diferentes niveles de reactividad o títulos) en las pruebas mencionadas y se compararon los resultados de referencia con los obtenidos con el lote del diagnosticador en evaluación. Durante cada prueba se controlaron además la velocidad del agitador rotatorio empleado (revoluciones por minutos) y la temperatura óptima del laboratorio, pues variaciones en ambos parámetros pueden interferir en los resultados de la VDRL y la RPR. Se introdujo la política de re-ensayo para las muestras con resultados discrepantes o discordantes.⁶

Las reclamaciones solo se produjeron ante el uso de VDRL (18 de *Quimefa/Helfa Diagnósticos* y uno de *Centis*). Para la re-evaluación de los lotes en litigio se emplearon muestras de los diagnosticadores conservados o retenidos por el fabricante (muestras testigos) y sueros de la seroteca del LNR-TPE. Como controles de antígeno se utilizaron los del mismo lote, conservados en

el laboratorio de referencia (de quedar en existencia) y el de un lote diferente. Este control permitió detectar como principal dificultad la naturaleza gruesa del antígeno que afecta la lectura e interpretación de la prueba, lo que conlleva a resultados falsos positivos o incremento de los títulos serológicos. En 15/19 de los lotes evaluados se verificó la no conformidad de los resultados (todos de *Quimefa/Helfa Diagnósticos*), por lo que se procedió al retiro de los mismos de los laboratorios y establecimientos de almacenaje por las autoridades competentes para ello. Este resultado demostró que el antígeno para VDRL carecía de robustez. Se sugirió al fabricante realizar nuevas evaluaciones sobre la estabilidad del antígeno y a partir de ese momento se verifica con mayor énfasis que los laboratorios de la red cumplan con la realización del control de calidad interno de la prueba utilizando tanto los reactivos controles suministrados por el fabricante del diagnosticador como muestras negativas y positivas con títulos conocidos.

En el período 2005-2018 el LNR-TPE evaluó además algunas modificaciones en estas pruebas que han permitido ampliar y mejorar su uso. Este es el caso, por ejemplo, del uso de suero sin inactivar a 56°C durante 30 minutos en la prueba VDRL-Plus (*Centis*), modificación que fue aceptada e incluida por el fabricante en la literatura interna del producto;⁷ el empleo de líquido cefalorraquídeo en la TPHA (*Centis*) siguiendo el mismo procedimiento descrito por el fabricante para muestras de sueros,⁸ y en la prueba VDRL-Plus, en la que también se sigue el procedimiento definido para suero pero se incrementa el tiempo de agitación de la reacción antígeno-anticuerpo a 8 minutos. Estas últimas propuestas están pendientes de ser incorporadas en la literatura interna de los diagnosticadores.

Los resultados notificados en la presente comunicación constituyen evidencias de que Cuba cuenta con pruebas seguras para el diagnóstico de la sífilis, obtenidas gracias a la labor desarrollada por el LNR-TPE del IPK (2005-2018), como laboratorio evaluador para el control de la calidad de estos por designación del CECMED. Al mismo tiempo, los autores consideran justo resaltar como esta actividad del laboratorio contribuyó a que en el 2015 se reconociera a Cuba como el primer país en eliminar la transmisión materno-infantil de la sífilis congénita.⁹

Agradecimientos

Los autores agradecen al MSc. Manuel Morejón (CECMED) por la capacitación, confianza y asesorías brindadas para la actividad; a las Dras.C Alina Llop y Carmen Fernández (IPK) por la revisión y aprobación de los informes de análisis; y a la Dra.C Gilda Toraño (IPK) por la revisión crítica del manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. CECMED. Regulación No. 50/2012: Clases de riesgo de los diagnosticadores; 2012. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/categoria-reglamentacion/regulaciones-del-cecmecmed>.

2. CECMED. Regulación No. 60/2012: Liberación de lotes de diagnosticadores; 2012. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/categoria-reglamentacion/regulaciones-del-cecmecmed>.
3. MINSAP. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual, VIH y las hepatitis (2019-2023). MINSAP: Cuba; 2019.
4. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8:1-21.
5. CECMED. Regulación No. 47/2007: Requisitos para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores; 2007. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/categoria-reglamentacion/regulaciones-del-cecmecmed>.
6. Rodríguez I. Prueba de proficiencia nacional para el control del diagnóstico serológico de sífilis venérea en Cuba: Resultados de la primera ronda. *BOLIPK* 2020; 30(10):73-76.
7. Rodríguez I, Torres C, Echevarría E, Noda AA. Nueva propuesta metodológica para la pesquisa serológica de sífilis con VDRL-Plus. *Rev Cubana Med Trop.* 2014; 66(1): 158-61.
8. Echevarría E, Rodríguez I, Fernández C. Valor práctico del líquido cefalorraquídeo en la Hemaglutinación de *Treponema pallidum* para la confirmación de neurosífilis. *Rev Cubana Med Trop.* 2013; 65(2): 258-63.
9. Rodríguez I, Noda AA, Ale K, Stamm LV. The Cuban experience in the elimination of mother-to-child transmission of congenital syphilis. *Am J Public Health* 2016; 106(11): 1975-76.

Cuba, Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) Seleccionadas.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 29/08/20

ENFERMEDADES	EN LA SEMANA		ACUMULADOS		TASAS	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020*
FIEBRE TIFOIDEA	-	-	-	-	-	._**
SHIGELLOSIS	1	-	103	66	1.39	0.89
D. AMEBIANA AGUDA	1	-	8	2	0.13	0.03
TUBERCULOSIS	14	7	392	378	5.06	4.89
LEPRA	3	1	129	65	1.65	0.83
TOSFERINA	-	-	-	-	-	._**
ENF. DIARREICAS AGUDAS	3293	1525	115554	76608	1474.63	979.84
M. MENINGOCÓCCICA.	-	-	8	4	0.09	0.04
MENINGOCOCCEMIA	-	-	2	-	0.04	0.04**
TÉTANOS	-	-	-	-	-	._**
MENINGITIS VIRAL	26	27	1368	823	18.19	10.97
MENINGITIS BACTERIANA	7	2	232	152	3.09	2.03
VARICELA	127	51	12405	9730	151.26	118.91
SARAMPIÓN	-	-	-	-	-	._**
RUBÉOLA	-	-	-	-	-	._**
HEPATITIS VIRAL	17	29	376	784	5.02	10.50
PAROTIDITIS	-	-	-	-	-	._**
PALUDISMO IMPORTADO	-	-	18	2	0.22	0.02
LEPTOSPIROSIS	3	2	46	28	1.10	0.67
SÍFILIS	47	53	2797	2837	37.98	38.61
BLENORRAGIA	64	58	1907	1870	26.56	26.10
INFECC. RESP. AGUDAS	75479	20217	2918915	1996843	39119.99	26822.83

Fuente: EDO PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES.

*TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

** LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

Comité Editor

DIRECTOR: Dr. Manuel E. Díaz González.	JEFES DE INFORMACIÓN:
EDITOR: DrC. Belkys María Galindo Santana.	
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO: Téc. Irene Toledo Rodríguez	

Teléfono; (53-7) 2020625 y 2020652 Fax: (53-7) 2046051 y (53-7) 2020633

Internet: <http://instituciones.sld.cu/ipk>