

Análisis de técnicas treponémicas y no treponémicas en el tamizaje serológico de sífilis

Analysis of treponemical and non treponemical techniques for syphilis blood bank screening

Edison Fabian Zhamungui Sánchez, Eliana Catalina Herrera Escobar, Carlos Rodrigo Landázuri González, Paul Alfredo Vinuesa Mora

Cruz Roja Ecuatoriana. Ecuador.

RESUMEN

Introducción: las infecciones producidas por el *Treponema pallidum* causante de la sífilis han alcanzado gran trascendencia entre las enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión (ITT) y un nuevo repunte a nivel mundial. Debido a las diferentes etapas clínicas que presenta la enfermedad, el desempeño de cada prueba de detección varía y se limita. Así, la elección de una técnica de tamizaje adecuada se convierte en un punto fundamental para garantizar la calidad y seguridad de cada hemocomponente despachado.

Objetivo: analizar y evaluar la eficacia de cuatro técnicas de tamizaje serológico.

Métodos: se realizó un estudio comparativo transversal con 1 376 muestras seleccionadas al azar a nivel nacional en el mes de diciembre 2015. Se compararon las técnicas de inmunocromatografía (IC), floculación (VDRL), electroquimioluminiscencia (ECLIA) y microelisa. Se analizó la eficacia individual de cada técnica y comparativa con respecto a la gold standard (FTA-ABS) utilizando para ello el coeficiente de correlación Cohen-Kappa (K).

Resultados: las cuatro pruebas presentaron un nivel de concordancia del 98,67 %. Del total de resultados discrepantes el 63,16 % fueron generados por VDRL, la cual al mismo tiempo demostró tener el menor rendimiento ($k= 0,14$) y alcanzó los valores más bajos de sensibilidad ($s= 69\%$) y especificidad ($e= 45\%$), lo cual contrastó con la IC que demostró el mayor rendimiento ($k= 0,863$, $s= 100\%$, $e= 0,82\%$), seguido de la ECLIA ($k= 0,801$, $s= 96\%$, $e= 0,82\%$) y el microelisa ($k= 0,711$, $s= 100\%$, $e= 0,64\%$).

Conclusión: se evidencia la necesidad de utilizar pruebas de nuevas tecnologías en el tamizaje serológico de sífilis y remplazar el uso de VDRL, ya que una correcta selección asegura el descarte de hemocomponentes en el número correcto (evitando grandes pérdidas de sangre y de dinero) y, en especial se asegura la calidad sanitaria de cada hemocomponente.

Palabras clave: sífilis; VDRL; electroquimioluminiscencia; donante de sangre.

ABSTRACT

Introduction: Infections produced by *Treponema pallidum*, which causes syphilis, have reached an important high level among infectious transmitted by transfusion (ITT). Due to the different clinical stages of the disease, the performance of each test is varied and limited. Thus, the choice of a suitable screening technique becomes a fundamental point in a blood bank, to guarantee the quality and safety of each blood component dispatched.

Objective: The aim of this study was to analyze and evaluate the performance of four serological screening techniques.

Methods: A cross-sectional study was conducted with 1 376 randomly selected samples nationwide in December 2015. The techniques used were immunochromatography (IC), flocculation (VDRL), electrochemiluminescence (ECLIA) and microelisa, and we compared the performance of each one and with respect to the gold standard (FTA-ABS) by using the Cohen-Kappa correlation coefficient (K).

Results: The four tests had a concordance level of 98.67 %. Of the total discrepant results the 63.16 % were generated by VDRL, which at the same time showed the worst performance ($k= 0,14$) and reached the lowest values of sensitivity ($s= 69\%$) and specificity ($e= 45\%$). That contrasted with IC, which showed the best performance ($k= 0,883$, $s= 100\%$, $e= 82\%$), followed by ECLIA ($k= 0,801$, $s= 96\%$, $e= 0,82\%$) and microelisa ($k= 0,711$, $s= 100\%$, $e= 0.64\%$).

Conclusion: There is a necessity to use tests with new technologies in the serological screening of syphilis and to replace the use of VDRL in a blood bank, due to a correct selection, ensures the quality and the disposal of blood components in the correct number avoiding great losses of blood and money.

Keywords: Syphilis; Cohen-Kappa; blood donors; electrochemiluminescence.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial aún persiste la dificultad de eliminar el riesgo residual generado por las enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión, entre ellas la sífilis, causada por el *Treponema pallidum* subsp *pallidum* (*T. pallidum*), es una de las más relevantes.¹⁻³ Esto ha motivado alrededor del mundo, a implementar una selección cada vez más rigurosa de los donantes y una búsqueda de mejora continua en el tamizaje serológico.^{1,4}

Las pruebas de tamizaje realizadas en un banco de sangre no puedan ser tomadas como un diagnóstico, pero sí se han convertido en el principal aliado para el control y prevención de infecciones.⁵ La organización mundial de la salud menciona que; un resultado serológico positivo para sífilis, además de ser un marcador de una infección activa o curada, actúa también como un indicador de comportamiento de riesgo del donante frente a otras enfermedades de transmisión sexual como HIV, HBV y HCV, ya que es muy común una coinfección de *T. pallidum* con alguno de estos virus.⁶ Actualmente este tamizaje se lo realiza con pruebas treponémicas y no treponémicas.

Las pruebas no treponémicas son aquellas que no determinan anticuerpos específicos contra *T. pallidum*, en su lugar detectan anticuerpos contra antígenos generados comúnmente por los tejidos dañados por este microorganismo.^{2,5} Presentan un bajo costo, son fáciles de efectuar y son utilizadas para la detección de una infección reciente, o para evaluar la respuesta a un tratamiento, sin embargo, su desventaja es la alta inespecificidad que presentan. Las principales pruebas de este grupo son VDRL (*Venereal Research Disease Laboratory*), RPR (*Rapid Plasma Reagin*), TRUST (*Toluidina Red Unheated Serum Test*), USR (*Unheated Serum Reagin*).²⁻⁴

Las pruebas treponémicas, son las que detectan anticuerpos IgG e IgM específicos contra *T. pallidum*, gracias a que utilizan antígenos de la membrana externa del protozoo y antígenos recombinantes.^{2,4} Presentan una alta especificidad y sensibilidad, por lo cual son utilizadas para confirmar los resultados obtenidos con las pruebas no treponémicas.^{3,5} Su desventaja es que no pueden distinguir entre una infección reciente y activa vs. una infección anterior ya tratada y no contagiosa, debido a que el anticuerpo treponémico permanece reactivo de por vida en el donador.⁴ Las pruebas más conocidas de este grupo son FTA-ABS (Inmunofluorescencia indirecta con absorción del suero), TPHA (Micro-hemaglutinación), ELISA (ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas) y Western Blot.^{2,3}

Desafortunadamente, debido a diversos factores (ej. tipo y características de la prueba, equipos utilizados, condiciones ambientales, flujo de trabajo, calidad de la muestra) y al desarrollo clínico que presenta esta enfermedad; la especificidad y sensibilidad de las pruebas se ven limitadas e impiden realizar un óptimo tamizaje (tabla 1), lo cual genera problemas de confiabilidad en el producto despachado y considerables pérdidas económicas por resultados errados (falsos positivos).⁷

Tabla 1. Porcentaje de sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas para sífilis, según la etapa clínica (Vázquez, et al., 2013)⁷

Examen	Sensibilidad				Especificidad %
	Primaria	Secundaria	Latente Precoz	Latente Tardía	
VDRL ¹	80 (70-87)	100	80 (71-100)	71 (37-94)	98
RPR ²	86 (81-100)	100	80 (53-100)	73 (36-96)	98
FTA-Abs ²	98 (93-100)	100	100	96	99
MHA-TP ²	82 (69-90)	100	100	94	99
ELISA ²	92 (88-97)	100	99 (96-100)	100	99
USR	80 (72-88)	100	95 (88-100)	71 (37-94)	99
Inmunocromatografía	93	100	100	100	99

* Entre paréntesis, resultados de variables reportados.

¹ CDC (Centers for disease control and Prevention, Atlanta, USA).

² Manual of Clinical Microbiology. 9 ed. 2007, Murray, et al.

VDRL (Venereal Research Disease Laboratory); RPR (Rapid Plasma Reagin); USR (Unheated Serum Reagin); FTA-ABS (Inmunofluorescencia indirecta con absorción del suero); MHA-TP (Micro-hemaglutinación); ELISA (ensayo de inmunoadsorción, ligado a enzimas).

Por ello con el objetivo de ayudar a alcanzar el "riesgo cero" en la transfusión sanguínea y brindar una orientación acerca de una prueba de tamizaje que se ajuste a las necesidades de cada laboratorio, el Hemocentro Nacional de Cruz Roja Ecuatoriana analizó y evaluó el desempeño de cuatro técnicas diferentes: inmunocromatografía (IC), microelisa, electroquimioluminiscencia (ECLIA) y floculación (VDRL).

MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo transversal con 1 376 muestras de donantes de sangre obtenidas en diciembre del 2015 por este banco de sangre. Las muestras procedían de hombres o mujeres de todo el país, en un rango entre 18 a 65 años de edad que eran donantes repetitivos o por primera vez.

Las pruebas y equipos utilizados se presentan en la [tabla 2](#), su uso se basó en estricto apego a todas las especificaciones de trabajo propuestas por cada casa comercial. Las medidas de resultado se determinaron en forma dicotómica: ausencia de reactividad (valor 0), presencia de reactividad (valor 1). Posteriormente todas las muestras que presentaron reactividad en al menos una prueba, fueron procesadas con la *gold estándar* (FTA-ABS) y, en base a estos resultados se calculó el número de falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), verdaderos reactivos (VR) verdaderos no reactivos (VN), sensibilidad (s) y especificidad (e) ([tabla 3](#)).

Tabla 2. Resultados obtenidos y clasificados, según los criterios determinados

PARÁMETROS		TÉCNICAS				"GOLD STANDARD"
		Microelisa	Floculación (VDRL)	Inmuno-cromatografía	Electroquimio-luminiscencia	Inmunofluorescencia Indirecta
Casa Comercial		Trepanóstica®	Omega®	Bioprova®	Roche®	FTA-ABS
Lote		D35AA	7045000	SYP4090033	181335-01	NR*
Positivos	Verdaderos positivos	26	18	26	25	26
	Falsos Negativos	0	8	0	1	0
Negativos	Verdaderos negativos	7	5	9	9	11
	Falsos Positivos	4	6	2	2	0
TOTAL		37	37	37	37	37

Tabla 3. Especificidad, sensibilidad y valor Kappa encontrado en el estudio

PARÁMETROS	TÉCNICAS			
	Microelisa	Floculación	Inmuno-cromatografía	Electroquimio-luminiscencia
Casa Comercial	Trepanóstica®	Omega®	Bioprova®	Roche®
Lote	D35AA	7045000	SYP4090033	181335-01
Especificidad	64%	45%	82%	82%
Sensibilidad	100%	69%	100%	96%
Cohen - Kappa	0,711	0,140	0,863	0,801

La evaluación estadística de los resultados se la realizó con un análisis de varianza no paramétrico mediante la prueba de Kruskal-Wallis, con un nivel de significación de $\alpha = 0,05$ y mediante la utilización de la prueba de Chi cuadrado con un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

Finalmente, la determinación de la prueba con el mejor desempeño se basó en el grado de concordancia con respecto al FTA, para lo cual se utilizó el coeficiente Cohen-Kappa (K) el cual varía entre -1 y 1; donde: -1 un desacuerdo perfecto, 0 los acuerdos esperados por el azar y 1 un acuerdo perfecto.⁸ Para la interpretación cualitativa de este coeficiente se utilizó el propuesto por Landis y Koch.⁹

Todos los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS® y Excel®.

RESULTADOS

Los datos obtenidos en este estudio muestran que existe 98,62 % de concordancia (1357 muestras) entre las cuatro pruebas y 1,38 % de discrepancias (19 muestras).

Del total de discrepancias, el 63,16 % fue generado por VDRL, mientras que Bioprova y Trepanostika generaron el 5,26 % cada una. El 26,32 % restante se debió a la discordancia de dos pruebas a la vez. Por otra parte 37 muestras presentaron reactividad en al menos una prueba y estas fueron procesadas con FTA-ABS para su confirmación. En base a esto se determinó que el porcentaje de falsos positivos y negativos por parte de floculación fue del 36,84 % (14/37), Trepanostika 10,53 % (4/37), Roche 7,89 % (3/37) y Bioprova 5,26 % (2/37) ([tabla 3](#)).

La prueba de Kruskal-Wallis demostró que existe una diferencia estadística significativa ($p < 0,05$) entre las cuatro pruebas, a su vez chi cuadrado ($p < 0,05$) reveló que existe una correlación de resultados entre IC, microelisa y ECLIA con respecto al FTA-ABS, mientras que para VDRL chi cuadrado ($p = 0,217$) determinó que los resultados presentados por esta prueba no presentan una correlación con los presentados por el FTA-ABS; es decir, estadísticamente los resultados dependerán significativamente del tipo de prueba utilizado.

La sensibilidad calculada en este estudio para VDRL fue del 69 %, ECLIA y microelisa 96 % e inmunocromatografía 100 %. Por otra parte, la especificidad para VDRL fue del 45 %, microelisa 64 %, y ECLIA e inmunocromatografía 82 %.

El análisis del coeficiente de Cohen-Kappa determinó que VDRL presenta un nivel de concordancia leve ($\kappa = 0,14$) vs el FTA-ABS, microelisa y ECLIA un nivel considerable ($\kappa = 0,711$ y $\kappa = 0,801$, respectivamente) y Bioprova un nivel casi perfecto ($\kappa = 0,863$).

DISCUSIÓN

INMUNOCROMATOGRAFÍA-IC (BIOPROVA)

Esta técnica presentó el mejor desempeño con respecto a las demás, el valor de concordancia kappa se asemeja a lo encontrado por Zarakolu y colaboradores.¹⁰ Además alcanzó la sensibilidad y especificidad más alta, estas concuerdan con las expuestas por García y colaboradores.¹¹

En contraste, los valores determinados en este estudio difieren de los publicados por Causer y colaboradores.¹² Esto se podría deber principalmente al hecho que los resultados en estas pruebas no son presentados claramente y su lectura depende de la subjetividad del operador, lo cual puede representar una incorrecta determinación del resultado. Se ha reportado que ocasionalmente se visibilizan líneas muy tenues o casi imperceptibles tanto para muestras reactivas como no reactivas, hecho que confunde su interpretación. De igual forma la línea que determina la reactividad bajo ciertas circunstancias se la puede visualizar claramente solo después de 24 h, tal como lo reportado por Sato y colaboradores.^{13,14}

En el presente estudio con IC no se presentaron falsos negativos; sin embargo, hay casos en los cuales un exceso de anticuerpos produce un fenómeno de prozona, que evita la visualización de la línea que determina reactividad. Igualmente, una baja cantidad de anticuerpos se verá reflejada como un resultado falso negativo. Por otro lado, los dos resultados falsos positivos obtenidos, pueden estar directamente relacionados a reacciones cruzadas con otras infecciones virales o enfermedades autoinmunes; sin embargo, para determinar esto se necesitaría analizar más detalladamente el historial clínico de cada donante.¹³

Otras posibles causas para la discrepancia en estos valores se relacionarían con parámetros ajenos a la prueba tales como; calidad de la muestra, temperatura, humedad, micropipetas, lo cual influye directamente en su adecuada eficacia.¹⁰

Es por todo esto que se recomienda seguir estrictamente las indicaciones del fabricante, establecer un tiempo adecuado de reacción para su posterior lectura por pares debidamente capacitados y no adoptar el uso de una técnica manual en un laboratorio de alto flujo de trabajo.^{10,13}

ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA ECLIA (ROCHE)

ECLIA presentó el segundo mejor desempeño en esta pesquisa ($k= 0,801$), posee igual especificidad que IC (82 %) pero una menor sensibilidad (96 %). Nuestros resultados difieren de otros estudios en donantes de sangre, los cuales señalan una sensibilidad del 100 % y una especificidad en un rango mayor al 96 %.^{6,14}

La baja especificidad encontrada aquí podría tener relación a la tendencia que presenta esta técnica a generar resultados falsos positivos. Aún se desconoce la posible causa de estos resultados ya que, no se deben a reacciones cruzadas con otras enfermedades (ej. Lyme) o virus (ej. HIV, Epstein-Barr),^{6,14} ni tampoco a reacciones cruzadas entre los antígenos recombinantes presentes en el reactivo (TpN15, TpN17, y TpN47)¹⁵ los cuales ayudan a optimizar la sensibilidad en pacientes con HIV o con una posible respuesta inmune anormal.^{6,14,15}

La baja sensibilidad con respecto a IC se relacionaría a la posibilidad de que la muestra reactiva procedía de un donante con sífilis latente o en periodo de ventana (2 a 4 semanas luego de la infección), ya que en esta etapa baja la sensibilidad de la prueba.^{6,15} De igual manera, la posible presencia de fibrinógeno en la muestra pudo provocar la generación del falso negativo, hecho que se recomienda a tomar en cuenta para el procesamiento de las muestras con esta técnica.⁶

ECLIA es altamente recomendable en el tamizaje serológico por los altos valores de sensibilidad y especificidad, su completa automatización y el hecho de que, al no presentar valores en zona gris, no genera un desperdicio innecesario de hemocomponentes.^{6,14,15}

MICROELISA (TREPANOSTIKA)

Presentó el tercer mejor desempeño. La sensibilidad encontrada fue similar a IC (100 %) y superior a ECLIA y VDRL. Esta concuerda con otros autores;^{17,18} sin embargo, contrasta con otras investigaciones en las cuales se presenta un rango menor al encontrado a este estudio (96 % al 98 %).¹⁹ Por otro lado su especificidad (64 %) fue más baja que ECLIA e IC pero mayor a VDRL, esta tiene una diferencia significativa comparada a la reportada en otros estudios.¹⁸⁻²⁰

Estos contrastes, tanto de sensibilidad y especificidad podrían deberse principalmente a tres factores; primero la etapa clínica en el cual se encuentra la enfermedad en el donante de sangre,^{17,19} segundo al grupo objetivo al cual está dirigido el estudio¹⁸ y finalmente a la utilización de pruebas de diferente generación, ya que una prueba polivalente que detecta IgG, IgM y antígenos recombinantes aumenta su sensibilidad a costa de una menor especificidad.²¹

Todos los valores presentados por Microelisa, sumados a una adecuada reproducibilidad, confiabilidad y fácil adaptabilidad a la automatización, hacen de esta técnica una de las más recomendables para ser utilizadas en el tamizaje de banco de sangre, ya que presenta el mismo procesamiento y patrón de lectura de resultados para todas las muestras. Cabe mencionar que esto se cumple, siempre y cuando sea una microelisa polivalente, de amplio espectro que permita identificar Ag y Ac generados de las diferentes etapas clínicas de la sífilis ^{17,18,20,22.}

FLOCULACIÓN (VDRL)

Se evidenció que entre las cuatro técnicas el VDRL presenta los resultados más discrepantes y errados, lo cual sugiere que al utilizarla se podría estar descartando una alta cantidad de hemocomponentes injustificadamente y, más importante aún, se podría estar comprometiendo la salud de las personas dependientes de estos productos por el alto número de falsos negativos registrados por esta técnica.²³

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Rodriguez y colaboradores,²⁴ quien al analizar 157 muestras de sueros de individuos con serologías VDRL reactivas y confirmadas por el método treponémico de la prueba comercial de hemaglutinación de *T. pallidum* TPHA (SYPHILIS TPHA liquid, Human GmbH, Wiesbaden, Alemania); determinó que en el 70,1 % (110 de 157) de los resultados reportados por VDRL existía discrepancia.

El alto número de falsos negativos serían originados por los casos del período de ventana que para esta técnica es de 3 a 6 semanas¹⁷ o por las cantidades muy altas de anticuerpos anticardiolipina lo cual genera una reacción prozónica que inhibe una floculación a menos que se diluya el suero.^{2,24}

Por otro lado, el alto número de falsos positivos serían en su mayoría producto de reacciones inespecíficas ocasionadas por respuesta a infecciones de origen bacteriano o vírico, por enfermedades de desregulación del sistema inmune, como leptospirosis, Lyme u otras (borreliosis) y; por situaciones especiales como las inmunizaciones (postvacunación).^{2,17,24}

Por todas estas razones el VDRL solo debe utilizarse cuando existe una correcta combinación de la prueba con el análisis histórico clínico y epidemiológico del paciente; en otros contextos no. Por esto se hace imprescindible utilizar nuevas tecnologías de tamizaje en un banco de sangre.^{2,24,25} Varios autores sugieren el uso de esta prueba manual solo en caso de emergencia y como complemento luego del uso de una prueba treponémica.^{10,23,26}

De acuerdo a la técnica utilizada se generará una diferencia de resultados estadísticamente significativos ya sean estos positivos o negativos. Es evidente la importancia y necesidad de remplazar o complementar al VDRL en el tamizaje serológico de sífilis, por nuevas tecnologías que sean preferiblemente automatizadas como ECLIA o microelisa, lo cual dependerá de un análisis detallado de las condiciones del laboratorio y su flujo de trabajo. Además, se necesita un análisis de estas técnicas que vaya de la mano con la epidemiología clínica de cada donante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medina Rojo J. Enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión: Panorama internacional y en México. *Gac Med Mex [Revista en internet]*. 2014 [citado 23 Sept 2016];150:78-83. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_078-083.pdf
2. Rivero RA. Transmisión de infecciones bacterianas y parasitarias por transfusiones de sangre y sus componentes. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Revista en internet]*. 2008 [citado 10 oct 2016];24(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v24n1/hem01108.pdf>
3. Bremer V, Marcus U, Hamouda O. Syphilis on the rise again in Germany - results from surveillance data for 2011. *Euro Surveill*. 2012 Jul 19;17(29). pii: 20222.
4. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potocnik M, et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1581-93.
5. Sanguinetti A. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la sífilis. *Dermatología peruana [Revista en internet]*. 2000 diciembre [citado 10 Oct 2016];10(1). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v10_sup1/pruebas_lab.htm
6. Enders M, Hunjet A, Gleich M, Imdahl R, Mühlbacher A, Schennach H, et al. Performance evaluation of the elecsys syphilis assay for the detection of total antibodies to *Treponema pallidum*. *Clin Vaccine Immunol [Revista en internet]*. 2015 January [citado 20 Ene 2017];22(1):17-26. Disponible en: <http://cvi.asm.org/content/22/1/17.full.pdf>
7. Vásquez P, Pilasi C, Beltran C, Wu E, Larrañaga C, Mora J, et al. Norma conjunta de prevención de la transmisión vertical del VIH y la sífilis. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(3):259-302.
8. Cerda JL, Villaroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(1):54-8.
9. Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
10. Zarakolu P, Buchanan I, Tam M, Smith K, Hook E. Preliminary evaluation of an immunochromatographic strip test for specific *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol*. 2002;40(8):3064-5.
11. García S, Olamendi M, Méndez A, Velazques M, Portugal D, Bahena S, et al. Sensibilidad y especificidad de dos pruebas treponémicas para el diagnóstico de sífilis. *Enf Inf Microbiol*. 2008;28(2):46-50.
12. Causer L, Kaldor J, Fairley C, Donovan B, Karapanagiotidis T, Leslie D, et al. A laboratory-based evaluation for rapid point-of-care tests for syphilis. *PLoS One*. 2014 Mar 11;9(3):e91504. doi: 10.1371/journal.pone.0091504.
13. Sato N, Melo C, Zerbini L, Silveira E, Fagundes J, Ueda M. Assessment of the rapid test based on an immunochromatography technique for detecting anti-*Treponema pallidum* antibodies. *Rev Inst Med Trop S. Paulo*. 2003;45(6):319-22.
14. Kremastinou J, Polymerou V, Lavranos D, Aranda A, Harwood J, Martínez M, et al. Evaluation of ELECSYS syphilis assay for routine and blood screening and detection of early infection. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2330-6.

15. Park B, Yoon J, Rim J, Lee A, Kim H. Comparison of six automated treponema-specific antibody assays. *J Clin Microbiol.* 2016;54(1):163-7.
16. Sanguinetti A. Actualización en el diagnóstico de la sífilis. *Dermatología peruana [Revista en internet].* 2004 Dic [citado 28 Dic 2016];14(3). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/acta_medica/2005_n1/pdf/a06.pdf
17. Seña A, White B, Sparling P. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2010;51(6):700-8.
18. Busse C, Navid M, Strubel A, Schnitzler P. Evaluation of a new recombinant antigen-based virotech *Treponema pallidum* screen ELISA for diagnosis of syphilis. *Clin Lab.* 2013;59(5-6):523-9.
19. Müller I, Brade V, Hagedorn H, Straube E, Schörner C, Frorsch M, et al. Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis? Meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the german infection serology proficiency-testing program. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1335-41.
20. Pope V, Fears M, Morrill W, Castro A, Kikkert S. Comparison of the serodia *Treponema pallidum* particle agglutination, Captia Syphilis-G., and SpiroTek Reagin II tests with standard test techniques for diagnosis of syphilis. *Clin Microbiol.* 2000;38(7):2543-5.
21. Castro A, Jost H, Cox D, Fakile Y, Kikkert S, Tun Y, et al. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. *BMJ Open [Revista en línea].* 2013 [citado 6 Ene 2017];3:e003347. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/9/e003347.full.pdf>
22. Mishra S, Boily M, Ng V, Gold W, Okura T, Shaw M, et al. The laboratory impact of changing syphilis screening from the rapid-plasma reagin to a treponemal enzyme immunoassay: a case-study from the Greater Toronto Area. *Sex Transm Dis.* 2011;38(3):190-6.
23. Binnicker M. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(1):79-85.
24. Rodríguez I, Fernández C, Martínez M. Falsos biológicos positivos por VDRL en el diagnóstico serológico de la sífilis. *Rev Cubana Med Trop.* 2006;58(1):90-2.
25. Espinosa A, Monteiro V, Talhari S, Figueiredo N, Page K. Risk factors for syphilis in young women attending a family health program in Vitória, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2012;87(1):76-83.
26. Jafari Y, Peeling R, Shivkumar S, Claessens C, Joseph L, Pai N. Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e54695. doi: 10.1371/journal.pone.0054695.

Recibido: 26 de febrero de 2017.

Aprobado: 9 de junio de 2017.

Ing. Edison Fabian Zhamungui Sánchez. Cruz Roja Ecuatoriana. Giovani Calles y Ulpiano Becerra s/n. Quito. CP 170155 Ecuador. Tel (+593) 999243093. Correo electrónico: fabianzha@gmail.com
