

EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE DOS TECNICAS DE RUTINA UTILIZADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SIFILIS EN UN HOSPITAL POLIVALENTE DE LA PROVINCIA DE CORDOBA

Paez, Jesica Yohama¹

Ligorria, Silvia ²

Molina, María Angelica³

Ortega, Liliana del Valle¹

- 1- Laboratorio de Inmunología-Hospital Misericordia Nuevo Siglo-Córdoba-Argentina
- 2- Servicio de Bioquímica-Hospital Misericordia Nuevo Siglo-Córdoba-Argentina
- 3- Laboratorio de Hemostasia-Hospital Misericordia Nuevo Siglo-Córdoba-Argentina

Correspondencia: Paez Jesica Yohama. Laboratorio de Inmunología-Hospital Misericordia Nuevo Siglo-Córdoba-Argentina. Belgrano 1502, 5000 Córdoba. **Teléfono:** 0351- 152545201

E-Mail: jesyopaez@gmail.com.

Aceptado para su publicación: 17/5/2018

RESUMEN

La sífilis es una enfermedad causada por el *Treponema pallidum* (TP). No existen medios de cultivo para TP; siendo la serología el procedimiento de elección. Se utilizan pruebas que detectan anticuerpos no treponémicos como *screening*, confirmándose con pruebas para anticuerpos específicos. **Objetivo:** Evaluar el desempeño de reagina plasmática rápida (RPR) y de reagentes en sueros no inactivados (USR) utilizadas para el diagnóstico de sífilis; conocer la frecuencia de resultados positivos en la subpoblación de embarazadas incluidas dentro del total de muestras estudiadas. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional. Se evaluaron 513 determinaciones, realizadas en el Hospital Misericordia. Se analizaron los resultados, de USR, RPR como pruebas de clivaje y TP-PA (Aglutinación de partículas) como prueba confirmatoria. Se estimó especificidad y sensibilidad, se calculó valor predictivo Positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) con una prevalencia de 1% para la ciudad de Córdoba. Se calculó la diferencia de sensibilidades (Difsen) y de especificidades (Difesp). **Resultados:** de las 513 determinaciones (291 de embarazadas, 19 positivas con TP-PA), 2 se excluyeron, 66 positivos (63 positivos y 3 negativos con TP-PA) y 445 negativos con USR; de éstos, 4 fueron positivos con TP-PA. Con RPR 61 positivos y 450 negativos; de los 61, 59 positivos y 2 negativos con TP-PA; de los negativos, 8 positivos con TP-PA. Para USR se obtuvo una sensibilidad: 94,03% IC95%(87,61-100,00), especificidad: 99,32% IC95% (98,45-100,00), VPP 58,28% y VPN 99,94%. Para RPR una sensibilidad: 88,06% IC95% (79,55-96,57), especificidad: 99,55% IC95%(98,81-100,00), VPP 66,41%y VPN 99,88%. Difsen: -5,970 IC95%(-14,269-0,879), Difesp: 0,225 IC95%(-0,947-1,493). **Conclusión:** La sensibilidad de RPR no es estadísticamente diferente a USR, además tiene bajo costo y necesita menos equipamiento, por lo que se recomienda implementarla. Los VPN de ambas técnicas son altos; pero sería importante evaluar otros algoritmos diagnósticos para evitar falsos negativos.

Palabras clave: Sífilis, Pruebas No Treponémicas, RPR, USR.

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una enfermedad causada por el *Treponema pallidum* (TP), una espiroqueta denominada así por su forma alargada y helicoidal.

En base a las guías del Reino Unido (1) y a las guías Europeas (2) esta patología es clínicamente diagnosticada mediante la combinación de diagnóstico serológico y la historia personal (incluyendo características clínicas y/o historia sexual del paciente).

Se transmite por el contacto directo con una lesión infecciosa, por transmisión vertical (mediante la vía transplacentaria) durante cualquier etapa del embarazo o por transfusión sanguínea; en base a esto la infección se clasifica en adquirida o congénita. En la forma adquirida, el contagio se produce generalmente por vía sexual. Después del contacto, el TP ingresa a través de la mucosa o la piel lesionada y comienza a dividirse; luego de un periodo de incubación de 9 a 90 días se produce el chancro, dando lugar a la sífilis primaria. Durante esta etapa el TP difunde a través de vasos sanguíneos y linfáticos, llegando a distintos órganos y tejidos. El chancro se resuelve espontáneamente sin tratamiento en un lapso de 3 a 8 semanas. Después de 6 semanas a 6 meses de la infección inicial, el 25 % de los pacientes no tratados evoluciona a sífilis secundaria. La manifestación clínica más común de esta etapa es una erupción maculopapular diseminada, pudiendo afectar a los folículos pilosos lo que produce alopecia. Al ser una enfermedad sistémica, el paciente puede presentar síntomas variados, tales como, linfadenopatías generalizadas, hepatitis, fiebre, pérdida de peso, uveítis, glomerulonefritis y artritis, entre otras. Un bajo porcentaje de pacientes pueden desarrollar complicaciones neurológicas. Este período se resuelve espontáneamente de 3 a 12 semanas, entrando en una fase de latencia, donde los treponemas persisten en muchos tejidos sin causar signos o síntomas clínicos. A su vez esta etapa se puede clasificar como temprana dentro del primer año de la infección y como tardía después de ese lapso de tiempo. En algunos pacientes la infección latente puede reactivarse y provocar la sífilis terciaria después de años o décadas de la infección inicial afectando múltiples órganos (enfermedad gomosa, sífilis cardiovascular y neurosífilis terciaria) (1,3-6).

El diagnóstico de sífilis es un reto, porque la presentación clínica es variada incluso asintomática y puede imitar otras patologías (2,5). Las espiroquetas sólo pueden ser cultivadas in vivo y no pueden ser examinadas con tinciones de rutina. Para su detección directa se requiere microscopía de campo oscuro, de contraste de fase, inmunohistoquímica o reacción en cadena de la polimerasa en muestras obtenidas de las lesiones de sífilis primaria y secundaria. Por eso, la serología se ha convertido en el procedimiento de uso más frecuente, en pacientes con sospecha de infección (7-10).

Durante la infección, el TP se une a los lípidos del hospedador, y los convierte en inmunógenos, con lo cual se producen anticuerpos (Ac) no treponémicos principalmente dirigidos contra cardiolipina, colesterol y lecitina (11,12).

Según el algoritmo convencional se usan pruebas no treponémicas (PNT) que detectan Ac no treponémicos (AcNT) como screening. Estos resultados se confirman con pruebas treponémicas (PT) que detectan Ac específicos de TP, ya que los AcNT pueden ser producidos como respuesta inflamatoria a otras patologías (9,13).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda la utilización del algoritmo tradicional como diagnóstico serológico (14,15) que consiste en realizar un screening utilizando PNT tales como la reagina plasmática rápida (RPR) o *Venéreas Disease Research Laboratory* (VDRL). Los resultados positivos deben ser confirmados por alguna PT. Entre ellas la aglutinación de partículas pasivas de TP (TP-PA), el inmunoensayo enzimático, el inmunoensayo de quimioluminiscencia y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-abs). Esta última se ha vuelto obsoleta por el tiempo que requiere, su costo y su difícil interpretación (2-9).

Cada prueba serológica tiene sus limitaciones, es por eso que el uso de un solo tipo de prueba es insuficiente para el diagnóstico (15).

La sensibilidad y la especificidad son las medidas tradicionales y básicas del valor diagnóstico de una prueba. Miden la discriminación diagnóstica de una prueba en relación a un criterio de referencia, que se considera la verdad (16).

Debido a que la sífilis puede ser asintomática, se recomienda realizar un *screening* serológico en: mujeres embarazadas, en donantes de sangre, en personas de alto riesgo (inmunodeficientes, politransfundidos, trabajadores sexuales, etcétera) y así detectar infecciones latentes (14). Por estas razones es importante que, al implementar una nueva técnica usada como *screening*, esta tenga una sensibilidad igual o mayor que el método que ya está en uso.

Las PNT detectan Acs del tipo inmunoglobulina M (IgM) e Inmunoglobulina G (IgG) producidos por el huésped, dirigidos contra cardiolipinas, lecitina y colesterol (13). Los títulos de estos Acs se correlacionan con la actividad de la enfermedad y son la base para evaluar la respuesta terapéutica. Por ello los resultados deben informarse cuantitativamente.

Las reaginas en sueros no inactivados (USR) y RPR son PNT igualmente válidas, pero los resultados cuantitativos de los dos ensayos no se pueden comparar directamente, porque los títulos de RPR con frecuencia son ligeramente superiores a los títulos de USR (15).

Los Ac Treponémicos aparecen antes que los Ac no treponémicos y por lo general permanecen detectables de por vida, incluso después de un tratamiento exitoso, por ese motivo carecen de utilidad para monitorear tratamiento (14).

Las PT poseen muy bajo índice de falsos resultados, ya sean positivos o negativos.

En nuestro laboratorio se utiliza el algoritmo convencional para el diagnóstico de sífilis, lo que implica utilizar una prueba no treponémica como *screening* y hasta el momento se dispone de USR para tal fin. Ante la oportunidad de implementar otra técnica de tamizaje, como RPR, se propone evaluar la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas; ya que esta última es una prueba utilizada a nivel mundial y además no se necesita de microscopio para la lectura de resultados.

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar el desempeño de RPR y de USR, utilizadas para el diagnóstico de sífilis en el Hospital Misericordia Nuevo siglo de la Provincia de Córdoba.

Objetivos específicos: Conocer la frecuencia de resultados positivos para USR Y RPR en la subpoblación de embarazadas incluidas dentro del total de muestras estudiadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Retrospectivo, descriptivo, observacional.

Muestras: muestras de suero, consecutivas, tomadas entre julio y agosto de 2014, que cumplieron con los criterios de exclusión e inclusión. Según recomienda la GUIA EP12A2 (17) para la comparación de métodos cualitativos.

Criterios de Inclusión: Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que concurrieron al Servicio de Laboratorio con pedido de estudio para realizar diagnóstico de sífilis, a los cuales se les haya realizado RPR, USR y TP-PA en forma simultánea.

Criterios de Exclusión: Pacientes que al momento del estudio tenían diagnosticada sífilis y/o fueron tratados.

Población estudiada: 513 casos estudiados; 99 correspondieron a varones y 414 a mujeres. Del total femenino 291 correspondieron a pacientes embarazadas. Se excluyeron 2 pacientes por haber sido tratados con penicilina.

Técnicas de Laboratorio: Se analizaron datos de resultados obtenidos por las siguientes técnicas, las cuales fueron llevadas a cabo según recomendación del fabricante.

- Test no treponémicos:
 - V.D.R.L Test (Wiener Lab).
 - RPR-100. Reagina plasmática rápida (RPR) (BioKit). Éste incorpora partículas de carbón para mejorar la floculación y evitar el uso de microscopio para observar la reacción.
- Test Treponémico
 - Serodia TP-PA (Fujirebio Diagnostics Inc). Aglutinación de partículas de gelatina sensibilizadas.

Obtención de Datos: Los datos se obtuvieron del software de gestión integral para laboratorios del cual dispone el Servicio de Bioquímica. "Hexa-LIS". Se solicitó al Servicio de Archivo las historias

clínicas de los pacientes que tuvieron un PT positiva, a fin de evaluar si el paciente ya había sido diagnosticado y tratado previamente.

Cálculo de Valores: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) se estimaron según las fórmulas recomendadas por la Guía EP12A2, con un intervalo de confianza (IC) de 95%.

Para la estimación de VPP y VPN, se tuvo en cuenta la prevalencia de sífilis en Argentina. Según un estudio realizado en personas que se realizan estudios prenupciales (18) la prevalencia es de 0,74% (IC95% 0,47-1,01). Sin embargo, teniendo en cuenta que este estudio fue realizado solamente en prenupciales y considerando que hay un subregistro y una subnotificación de casos de sífilis y, finalmente, ante reportes anteriores de prevalencia de sífilis en población embarazada (19) de 1,32%, se decidió realizar la estimación de VPP y VPN con una prevalencia del 1%.

EL estudio cuenta con el permiso del Comité de Capacitación y Docencia del Hospital Misericordia Nuevo Siglo. La identidad de los pacientes fue resguardada y la información obtenida confidencial, según lo expresado en la declaración de Helsinski de la Asociación Médica Mundial (20).

Tratamiento estadístico de los datos: Para evaluar diferencias entre USR y RPR en términos de sensibilidad y especificidad, se aplicó el análisis de datos estadísticos propuesto por la guía Guía EP12A2. Se consideró como Método de Referencia a la prueba treponémica TP-PA.

RESULTADOS

Se detectaron 66 muestras que fueron positivas con USR, de estas 63 tuvieron concordancia en resultados positivos con TP-PA, mientras que 3 fueron discordantes con TP-PA. Del total de muestras analizadas 445 muestras fueron negativas para USR, de las cuales 4 fueron falsas negativas (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados obtenidos con USR

		TP-PA		Total
		Positivo	Negativo	
USR	Positivo	63	3	66
	Negativo	4	441	445
Total		67	444	511

Del total de muestras, 61 fueron positivas para RPR, encontrándose 61 muestras que coincidieron con los resultados positivos para TP-PA. Las otras 450 muestras fueron negativas con RPR y de ellas 8 fueron falsas negativas (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados obtenidos con RPR

		TP-PA		Total
		Positivo	Negativo	
RPR	Positivo	59	2	61
	Negativo	8	442	450
Total		67	444	511

En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos para sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para cada una de las PNT evaluadas.

Tabla 3. Análisis de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN.

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN
RPR	88,06	99,55	66,41	99,88
USR	94,03	99,32	58,28	99,94

El 57% de la población estudiada eran embarazadas (291/513). Diecinueve tuvieron TP-PA positivo. De ellas 15 fueron positivas con USR y 12 fueron positivas con RPR.

Del total de muestras, 59 fueron positivas por los 3 métodos y 440 fueron negativas por los tres métodos (Tabla 4). Con estos datos se determinó la diferencia de sensibilidad y especificidad para USR Y RPR, cuyos resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Comparación entre USR, RPR y el método de referencia TP-PA

Resultados de Pruebas No Treponémicas		TP-PA	
RPR	USR	POSITIVO	NEGATIVO
POSITIVO	POSITIVO	59	1
POSITIVO	NEGATIVO	0	1
NEGATIVO	POSITIVO	4	2
NEGATIVO	NEGATIVO	4	440

Tabla 5. Diferencias de Sensibilidades y especificidades entre RPR y USR

	Diferencia de Sensibilidad	Diferencia de Especificidad
% RPR vs USR	-5,97	0,225
IC (95%) Extremo Inferior	-14,269	-0,947
IC (95%) Extremo Superior	0,879	1,493

Como ambas diferencias se encuentran dentro del IC, no son estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Las PNT son simples, rápidas, económicas y tienen una sensibilidad adecuada especialmente para las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, baja especificidad, son manuales, requieren de rotadores y/o microscopios y la interpretación de los resultados es subjetiva (3,8, 21,22).

En nuestro trabajo encontramos un 0,39% y 0,59% de falsos positivos con respecto a la población total, para RPR y USR respectivamente. Esto puede estar asociado a situaciones médicas no relacionadas con sífilis, tales como enfermedades autoinmunes, drogas inyectables, edad avanzada, embarazo (2). No pudimos estimar la causa de estos falsos positivos debido a que sólo se evaluaron las historias clínicas de pacientes con TP-PA positiva. En un estudio realizado en nuestro país (24) se encontró un 10% de resultados falsos positivos para USR; éstos son mayores a los hallados por nuestro grupo y podría deberse a que del total de muestras estudiadas por Quattordio y colaboradores (23), el 58% correspondía a pacientes que tenían USR positiva previamente, por lo que en este trabajo habría un sesgo en la población analizada. Con respecto

a RPR, Sanfilippo y colaboradores, encontraron un 0,1% de resultados falsamente positivos (25); porcentaje ligeramente superior al hallado por nosotros.

Las PNT pueden ser no reactivas en etapas tempranas y tardías de la enfermedad (2-8). En nuestro trabajo detectamos un 1,6% y un 0,8% de resultados falsos negativos para RPR y USR respectivamente, con respecto al total de la población analizada. (14). Quattordio y colaboradores (23), detectaron un 3% de falsos negativos para USR, este porcentaje es mayor que el encontrado por nuestro grupo, pudiéndose atribuir la causa al hecho de que incluyeron pacientes que estaban bajo tratamiento al momento del examen y lograron negativizar la USR. Para RPR, John L. Schmitz y colaboradores (25), hallaron un 0,6% de falsos negativos, porcentaje levemente inferior al observado por nosotros. Cabe destacar que una de las limitaciones de nuestro trabajo es que no se separó la población según las diferentes etapas de sífilis lo que sería de utilidad para poder evaluar el desempeño de ambas técnicas en cada una de las fases, y así poder determinar si los resultados falsamente negativos se deben a las variaciones propia de la enfermedad, o a limitaciones de las técnicas.

Según una publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2013 (3) RPR tiene una sensibilidad de 86%,100%, 80% y 73% para las etapas primaria, secundaria, latente y terciaria de sífilis respectivamente y una especificidad de 98%. No se han encontrado reportes de sensibilidad y especificidad para USR. Nosotros observamos que la sensibilidad de RPR es similar a la reportada por la OMS, mientras que USR tiene una sensibilidad que no difiere estadísticamente de RPR. Por otra parte, ambas pruebas tienen una especificidad elevada.

Hsi y colaboradores realizaron una validación de métodos para la detección de Acs Treponémicos en babuinos, en ese estudio se incluyó RPR y TP-PA, donde se encontró una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 100% para RPR, la cual es similar a la estimada por nuestro grupo (12).

Quattordio y colaboradores (23) evaluaron la correlación de resultados para diferentes técnicas utilizadas de rutina en los laboratorios. No estimaron sensibilidad ni especificidad. Sin embargo, evaluaron concordancia entre USR y TP-PA donde el 87% de las muestras arrojaron resultados

que concordaron entre ambas técnicas. En nuestro trabajo el 99% de las muestras tuvieron resultados concordantes entre USR y TP-PA. El porcentaje menor encontrado por Quattordio y colaboradores (23) podría estar influenciado por la población que estudiaron. No hay reportes de otros trabajos que hayan evaluado USR Y RPR conjuntamente.

Teniendo en cuenta que el número de casos estudiados no es lo suficientemente grande como para determinar prevalencia, y para evitar que alguno de los parámetros quede mal representado, se calculó la VPP y VPN con una prevalencia estimada de la enfermedad de 1%. Bajo estos términos advertimos que ambas técnicas tienen un valor VPP bajo, y esto coincide con los reportes de falsos positivos como resultado en las técnicas no treponémicas (2). Los VPN para ambas técnicas son elevados.

En los datos analizados el 57% de la población total correspondió a embarazadas; siendo este un grupo altamente vulnerable debido a la posibilidad de transmisión vertical. Del total de gestantes, 6,5% tuvieron diagnóstico de sífilis, 1,4% fueron falsamente negativas con la USR, y 2,4% fueron falsamente negativas con RPR. En un trabajo realizado en Boston (26) se halló un 28,6% de falsos negativos para RPR en población de embarazadas; este porcentaje es considerablemente mayor al reportado por nuestro grupo. La causa de esta diferencia podría atribuirse al hecho de que Henrich T y colaboradores (26), no excluyeron pacientes con tratamiento para sífilis, quienes podrían incrementar el porcentaje de falsos negativos para RPR. No se encontraron datos en la bibliografía para la incidencia de falsos resultados de USR en población de embarazadas.

La prevalencia de sífilis gestacional en Argentina se encuentra entre el 1 y 3%, constituyendo un grave problema de salud pública (24). A pesar de que USR y RPR tienen un VPN alto y son de bajo costo. Además, se debería considerar la implementación de otros algoritmos diagnósticos para screening serológico en la población de embarazadas, para evitar falsos negativos y así minimizar el riesgo de transmisión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *International Journal of STD & AIDS*. 2015;27:421-46.
- 2) Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potočnik M et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28:1581-93.
- 3) World Health Organization: Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. 2013, Geneva: World Health Organization. En <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241505840/en/>; consultado el 10/05/2016.
- 4) Baughn R, Musher D. Secondary Syphilitic Lesions. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18:205-16.
- 5) Ho E, Lukehart S. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121:4584-92
- 6) Mattei P, Beachkofsky T, Gilson R, Wisco O. Syphilis: A Reemerging Infection. *Aafp.org*. 2012. En: <https://www.aafp.org/afp/2012/0901/p433.html> //. Consultado el 10/05/2016.
- 7) Tsang R, Morshed M, Chernesky M, Jayaraman G, Kadkhoda K. Canadian Public Health Laboratory Network Laboratory Guidelines for the Use of Direct Tests to Detect Syphilis in Canada. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2015; 26(supplement a):13A-17A.
- 8) Peeling R, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Apps.who.int*. 2004. En: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/72491>. Consultado el 31/03/2016
- 9) Tong M, Lin L, Liu L, Zhang H, Huang S, Chen Y et al. Analysis of 3 Algorithms for Syphilis Serodiagnosis and Implications for Clinical Management. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58:1116-24.

- 10) Morales-Múnica C, Fuentes-Finkelstein P, Vall Mayans M. FR – Sífilis: actualización en el manejo diagnóstico y terapéutico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015; 106:68-9.
- 11) Seña A, White B, Sparling P. Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51:700-8.
- 12) Knauf S, Dahmann F, Batamuzi E, Frischmann S, Liu H. Validation of Serological Tests for the Detection of Antibodies Against *Treponema pallidum* in Nonhuman Primates. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9: e0003637.
- 13) Morshed M, Singh A. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014;22:137-47.
- 14) Discordant Results from Reverse Sequence Syphilis Screening --- Five Laboratories, United States, 2006--2010. *Cdc.gov*. 2011. En: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6005a1.htm>. Consultado el 04/04/2016.
- 15) Workowski K, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *Cdc.gov*. 2010. En: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm>. Consultado el 12/04/16.
- 16) Yerushalmy J. Statistical Problems in Assessing Methods of Medical Diagnosis, with Special Reference to X-Ray Techniques. *Public Health Reports (1896-1970)*. 1947;62:1432.
- 17) Garrett P, Lasky F, Meier K. User protocol for evaluation of qualitative test performance; approved guideline - second edition. Wayne, Pa., U.S.A: CLSI; 2008.
- 18) Dirección de Sida y ETS. La Salud es un derecho de todos y todas [Sede web]. Argentina: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, Dirección de Sida y ETS; 2015. Prevalencia de hepatitis virales y sífilis en personas que se realizan estudios prenupciales en Argentina. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/sida/index.php/publicaciones/investigaciones#uno>. [acceso 10 de mayo del 2016]
- 19) Unicef Argentina [Sede web]. Argentina: UNICEF, Dirección de Sida y ETS, OPS/OMS, Centro Nacional de Referencia en ITS; 2012. VIH y Sífilis, seroprevalencia en puérperas de

Argentina. Disponible en: www.unicef.org/argentina/spanish/VIH_Sifilis_Web.pdf. [acceso 10 de mayo del 2016]

- 20) WMA – The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Wma.net. 2015. En: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>. Consultado el 10/05/2016.
- 21) Huh H, Chung J, Park S, Chae S. Comparison of Automated Treponemal and Nontreponemal Test Algorithms as First-Line Syphilis Screening Assays. *Annals of Laboratory Medicine*. 2016;36:23
- 22) Swica Y, Westhoff C. SHORT COMMUNICATION: Comparison of Serum Markers for Thrombophilia and Autoimmune Disease in Reproductive Age Women with and without False Positive Rapid Plasma Reagin Tests. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2009;62:73-7.
- 23) Quattordio L, Milani P, Milani H. Diagnóstico serológico de sífilis Correlación de resultados según técnicas disponibles en el laboratorio. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2004; 38:301-6.
- 24) Dirección de Sida y ETS. La Salud es un derecho de todos y todas [Sede web]. Argentina: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, Dirección de Sida y ETS; 2016. Transmisión perinatal del VIH y sífilis congénita en la Argentina. <http://www.msal.gob.ar/sida/index.php/publicaciones/boletines-sobre-vih-sida>; consultado el 10/05/2017.
- 25) Sanfilippo A, Freeman K, Schmitz J. Comparison of Manual and Fully Automated AIX1000 Rapid Plasma Reagin Assays for the Laboratory Diagnosis of Syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018; 56:214-18.
- 26) Henrich T, Yawetz S. Impact of Age, Gender, and Pregnancy on Syphilis Screening Using the Captia Syphilis-G Assay. *Sexually Transmitted Diseases*. 2011; 38:1126-30.