

# Immunoanalysis chemiluminescent of microparticles (CMIA) in the diagnosis of syphilis: characterization and assessment

## Chemiluminescent microparticle immunoanalysis (CMIA) in the diagnosis of syphilis: characterization and assessment

Sandie Morán Muñoz<sup>1</sup>, Silvana Rojas Barrios<sup>1</sup>, Gissela Castillo Cabezas<sup>1</sup>, Marcelo Ramírez Sandoval<sup>1</sup>, Martin Lasso Barreto<sup>2</sup> y Eduardo Espejo Dumenez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Laboratorio Clínico. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

<sup>2</sup>Unidad de Infectología. Complejo Asistencial Dr. Sótero Del Río.

Financiamiento: No hubo financiamiento externo.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 5 de mayo de 2023 / Aceptado: 18 de octubre de 2023

### Resumen

**Introducción:** La inmunoquimioluminiscencia de micropartículas (CMIA), no es recomendada en el día de hoy para el tamizaje ni confirmación de sífilis en pacientes, las guías chilenas recomiendan tamizaje con V.D.R.L y confirmación con hemaglutinación. **Objetivo:** Determinar la especificidad, sensibilidad y correlación diagnóstica de esta técnica respecto a la prueba treponémica de uso habitual. **Materiales y Métodos:** De 815 muestras obtenidas en un periodo de 6 meses, a todas las cuales se les aplicó las pruebas de VDRL, MHA-TP y CMIA, 484 muestras fueron positivas para MHA-TP. Se determinó el rendimiento, se graficaron las curvas ROC, índice de correlación y punto de corte óptimo. **Resultados:** La CMIA demostró una sensibilidad de 100%, especificidad: 94,6%, VPN: 100% y VPP: 96,4% y una eficiencia de 97,8% con respecto al MHA-TP, con un índice de correlación: 0,97 y un punto de corte de 7.665, de modo que toda muestra con una CMIA sobre este valor no necesitaría de una segunda prueba treponémica para su confirmación. El 7,11% tuvo valores intermedios de CMIA (1.0 a 7.664). **Conclusión:** La CMIA es una técnica automatizada altamente sensible y específica, equiparable al MHA-TP. Aplicada como prueba inicial de testeo para sífilis incrementa la certeza diagnóstica y podría permitir el diagnóstico precoz de la enfermedad.

**Palabras clave:** sífilis; CMIA; MHA-TP; VDRL.

### Abstract

**Background:** The chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) is not recommended for screening or confirmation of syphilis in patients, Chilean guidelines recommend screening with VDRL and confirmation with hemagglutination. **Aim:** To determine the specificity, sensitivity, and diagnostic correlation of this technique compared to the usual treponemal test. **Methods:** Of the 815 samples obtained over a period of 6 months, all of which were subjected to VDRL, MHA-TP, and CMIA testing, 484 samples were positive for MHA-TP. The performance was determined, ROC curves were graphed, correlation index and optimal cutoff point were determined. **Results:** CMIA showed a sensitivity of 100%, specificity of 94.6%, NPV of 100%, PPV of 96.4%, and an efficiency of 97.8% compared to MHA-TP, with a correlation index of 0.97 and a cutoff point of 7.665, such that any sample with a CMIA value above this value would not require a second treponemal test for confirmation. 7.11% had intermediate CMIA values (1.0 to 7.664). **Conclusion:** CMIA is a highly sensitive and specific automated technique comparable to MHA-TP. When applied as an initial screening test for syphilis, it increases diagnostic certainty and may allow for early diagnosis of the disease.

**Keywords:** syphilis; CMIA; MHA-TP; VDRL.

### Correspondencia a:

Sandie Catalina Morán Muñoz  
sandi Moran@yahoo.cl

## Introducción

La sífilis es una enfermedad infecciosa sistémica transmitida por vía sexual, contacto con sangre infectada y mediante transmisión vertical de madre a hijo durante el embarazo<sup>1</sup>.

Es una enfermedad exclusiva del ser humano y su diagnóstico se basa en tres pilares fundamentales que son el examen clínico, los antecedentes epidemiológicos y los análisis realizados en el laboratorio<sup>2</sup>.

En Chile, el Ministerio de Salud (MINSAL), a través de su circular N° 13<sup>2</sup> del 22 de septiembre del año 2015, instruyó a los laboratorios clínicos sobre la utilización del algoritmo de tamizaje tradicional para la pesquisa de sífilis, es decir iniciar el estudio con una prueba no treponémica que se confirma con una prueba treponémica. Esta decisión está fundamentada en las tasas históricas de sífilis en Chile y la memoria inmunológica presente en la población general, que harían del algoritmo reverso (iniciar la pesquisa de esta enfermedad a partir de una prueba treponémica) una estrategia, según indica la referida circular, poco costo-efectiva<sup>2</sup>. Para el año 2016, en Chile existía una prevalencia de sífilis de 22,8/100.000 habitantes, siendo predominante en el sexo masculino (relación hombre: mujer, 1,7:1) y afectando principalmente al grupo etario de entre 20-34 años<sup>3</sup>. Sin embargo, para el año 2018 esta tasa de prevalencia se incrementó en 56% llegando a 35,9/100.000 habitantes lo que delata la gravedad actual del problema<sup>4</sup>.

La mayor parte de los casos de sífilis son notificados en etapas latentes de la infección representando alrededor del 50%, seguido de la sífilis en etapa sin especificar con 20%. Además, la sífilis primaria y secundaria son las formas de mayor transmisibilidad de la infección, concentrando entre 24 y 32% de los casos, según estadísticas 2007-2014 del Departamento de Epidemiología del MINSAL<sup>5</sup>.

Las técnicas de apoyo diagnóstico se clasifican en: pruebas *no treponémicas* y pruebas *treponémicas*, siendo las primeras correspondientes a exámenes realizados con antígenos no derivados de *Treponema pallidum* y se basan en la detección anticuerpos anti fosfolípidos que actúan en respuesta al material lipídico liberado por los tejidos dañados por *T. pallidum*. Esta reacción de floculación en lámina utiliza como antígeno una solución alcohólica incolora compuesta por cardiolipina al 0,03%, colesterol al 0,9% y lecitina purificada en cantidad suficiente para obtener una reacción estándar, aplicándose en el tamizaje y seguimiento de los pacientes. Estas pruebas pueden no ser reactivas en las primeras etapas del curso de la infección, en las últimas etapas de la enfermedad o, con frecuencia, después del tratamiento de la infección temprana<sup>6</sup>.

Por otro lado, las técnicas treponémicas detectan específicamente los anticuerpos contra *T. pallidum* y

su utilidad está dirigida a confirmar serológicamente la presencia de esta bacteria en la muestra en estudio, una vez que la prueba no treponémica resultó reactiva<sup>3</sup>. Los anticuerpos treponémicos aparecen antes que los anticuerpos no treponémicos y, por lo general, permanecen detectables de por vida, incluso después de un tratamiento exitoso<sup>6</sup>.

Los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) continúan recomendando la detección tradicional mediante una prueba no treponémica seguida de una prueba treponémica de confirmación en sueros con resultado reactivo (Figura 1); sin embargo, la Asociación de Laboratorios de Salud Pública de Estados Unidos, la Agencia de Protección de la Salud del Reino Unido y la Unión Internacional contra las Infecciones de Transmisión Sexual promueven la utilización de un algoritmo reverso, siendo el esquema de implementación más aceptado el que inicia con un ensayo treponémico (MHA-TP o CMIA), que al ser reactivo va seguido de un ensayo no treponémico cuantitativo. Cuando estos resultados son discordantes, es decir el ensayo no treponémico da un resultado negativo, se realiza un segundo ensayo treponémico diferente para resolver los resultados discordantes<sup>7</sup> (Figura 1).

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) propone otro esquema de algoritmo reverso; cuando una prueba inicial de detección treponémica es reactiva, va seguida de una segunda prueba treponémica diferente que se utiliza como prueba de confirmación, este método no considera un ensayo cuantitativo no treponémico. Este esquema puede servir para estudios poblacionales, pero no para tratamiento y seguimiento de los casos activos<sup>7</sup> (Figura 1).

La sensibilidad y la especificidad de ensayos treponémicos y no treponémicos varían según cual sea el tipo de prueba y la etapa de la sífilis. La experiencia acumulada con los ensayos treponémicos como pruebas de detección sugiere que estos ensayos generan una pequeña proporción de resultados falsos positivos que no pueden explicarse por un historial de infecciones previas<sup>8</sup> (Tabla 1).

La inmunoquimioluminiscencia de micropartículas (CMIA de sus siglas en inglés) es una técnica treponémica automatizada que permite el procesamiento de grandes volúmenes de muestras en poco tiempo con alta sensibilidad, es capaz de detectar anticuerpos tipo IgG e IgM anti-*T. pallidum*, siendo la detección de esta última inmunoglobulina una herramienta importante para el diagnóstico de sífilis precoz, al ser el marcador que aparece más tempranamente en una primoinfección<sup>9</sup>.

El presente trabajo tiene como propósito la caracterización del real desempeño de esta prueba, determinando su especificidad, realizando una valoración crítica de su exactitud diagnóstica y estableciendo su aplicación en el quehacer clínico diario.

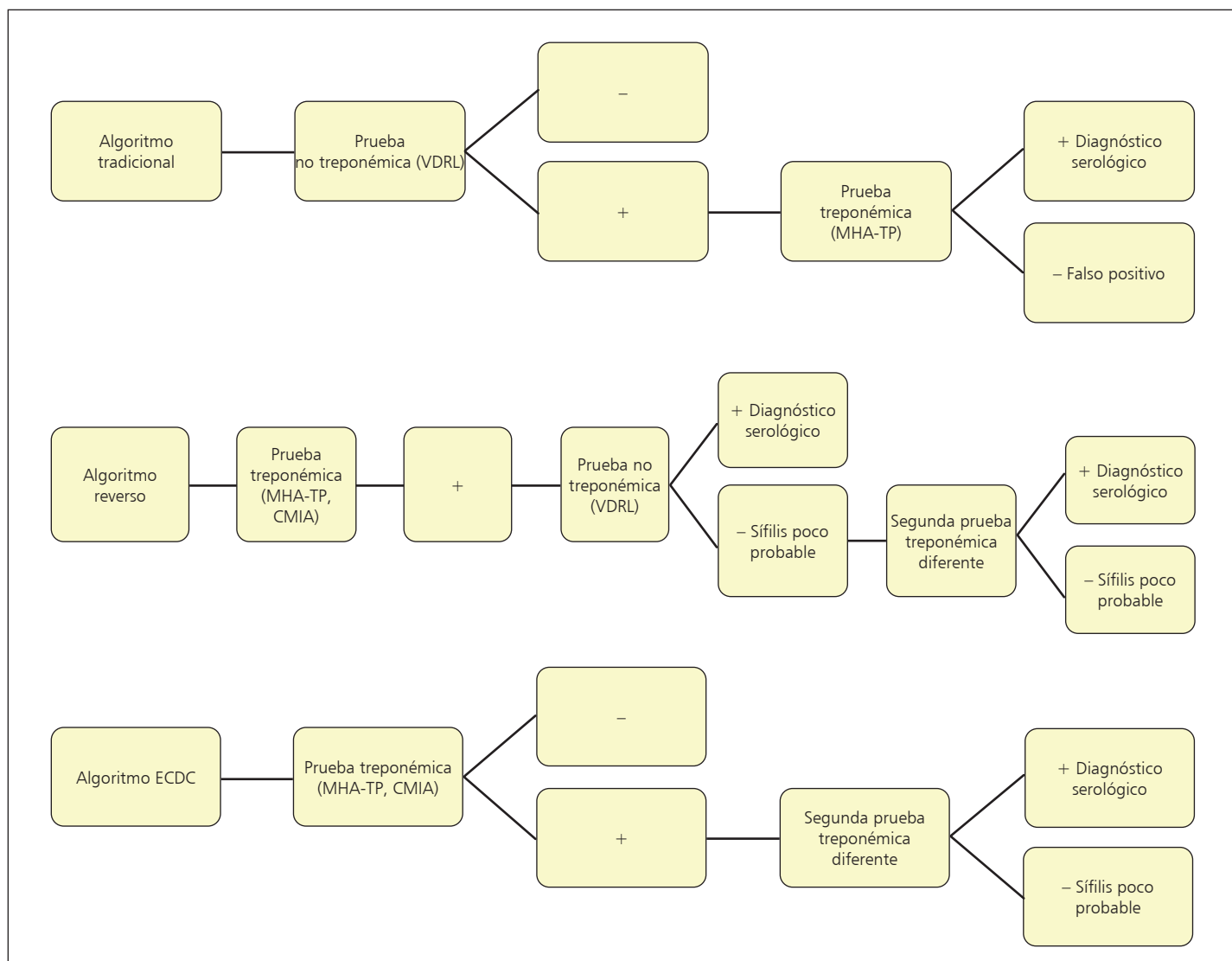


Figura 1. Algoritmos diagnósticos de sífilis (tradicional, reverso y propuesto por ECDC) Fuente: Man-Li et al.2. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu087>

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de técnicas para el diagnóstico de sífilis

| Examen              | Primaria    | Sensibilidad (%) según etapa clínica |                |                | Especificidad |
|---------------------|-------------|--------------------------------------|----------------|----------------|---------------|
|                     |             | Secundaria                           | Latente precoz | Latente tardía |               |
| VDRL                | 80 (70-87)  | 100                                  | 96 (88-100)    | 71 (37-94)     | 98%           |
| RPR                 | 86 (81-100) | 100                                  | 98 (95-100)    | 73 (36-96)     | 98%           |
| FTA-Abs             | 84 (70-100) | 100                                  | 100            | 96             | 97%           |
| MHA-TP              | 88 (86-100) | 100                                  | 100            | 94             | 96%           |
| ELISA               | 92 (88-97)  | 100                                  | 99 (96-100)    | 100            | **            |
| Quimioluminiscencia | 97,5        | 100                                  | 100            | 100            | **            |

\*Entre paréntesis resultados variables reportados. \*\*Se requieren mayores estudios para dimensionar el real desempeño de ELISA y Quimioluminiscencia, en especial el impacto de falsos positivos. Fuente Circular N° 13.2015. Ministerio de Salud.

## Materiales y Métodos

Se estudiaron 815 muestras provenientes de pacientes a quienes se solicitó estudios para detección de sífilis, 474 personas de sexo femenino, rango de edad: 2 a 93 años, media: 38 años con desviación estándar (DE): 19,9 años y 341 personas de sexo masculino, rango de edad 5 a 87 años, media: 40 años con DE: 18,8 años.

Las muestras fueron analizadas entre agosto de 2018 y enero de 2019 en el Laboratorio de Sífilis del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente, provenientes desde las distintas unidades del centro asistencial.

Se utilizaron como referencia los resultados obtenidos con la técnica de elección para la confirmación de sífilis, el test de microhemaglutinación pasiva para la detección de anticuerpos específicos anti-TP (MHA-TP de sus siglas en inglés), prueba que se basa en la aglutinación de eritrocitos sensibilizados con el antígeno de *T. pallidum* al entrar en contacto con los anticuerpos presentes en el suero del paciente<sup>2</sup>, esta prueba presenta alta especificidad e infrecuente aparición de falsos positivos.

Las muestras fueron tomadas, tanto en tubos sin anticoagulante de 10 mL como en tubos con gel separador de 5 mL, almacenados y transportados con unidades refrigerantes al laboratorio, antes de 24 horas desde la toma de muestra.

Para la obtención del suero, las muestras fueron centrifugadas por 5 minutos a 3.500 rpm. Se separaron posteriormente alícuotas de suero para el estudio con la prueba de tamizaje no treponémico de floculación en lámina Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) (Human Diagnostics®), estas muestras se almacenaron en tubos de vidrio refrigerados entre 2 y 8°C.

Los sueros restantes en tubo madre, se almacenaron de la misma manera (2-8°C) para su posterior análisis con el ensayo treponémico confirmatorio MHA-TP (Syphagen TPH Biokit®) y por CMIA (ARCHITECT SYPHILIS TP Abbott®), considerando en este último caso, las muestras con valores de punto de corte o S/CO < 1,0 como no reactivos y las muestras con valores de S/CO ≥ 1,0 como reactivos.

La lectura e interpretación de MHA-TP se realiza según indica la Figura 2, siendo Positivo resultados desde 4+ a

|                                                                                     |     |                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 4+  | Tapiz homogéneo de células aglutinadas que cubre el fondo del pocillo, a veces con bordes irregulares                                    |
|  | 3+  | Tapiz homogéneo de células aglutinadas que cubre parcialmente el fondo del pocillo                                                       |
|  | 2+  | Tapiz homogéneo de células aglutinadas rodeado por un anillo de eritrocitos                                                              |
|  | 1+  | Tapiz homogéneo de células aglutinadas rodeado por un anillo de eritrocitos. Repetir, si da igual informar R. Si da +/- o - informar NR. |
|  | +/- | Botón de eritrocitos con una pequeña abertura central. Repetir, si da igual o - informar NR.                                             |
|  | -   | Botón de eritrocitos con una muy pequeña abertura central o botón totalmente compacto                                                    |

**Figura 2.** Lectura e Interpretación de resultados de prueba de hemaglutinación (MHA-TP). Fuente: Procedimiento técnico para el diagnóstico serológico de sífilis. Documentos técnicos para el laboratorio clínico. Versión 1, 2018. Instituto de Salud Pública.

Tabla 2. Tabla de contingencia con resultados de MHA-TP y CMIA (Estadísticos calculados)

|          | MHA-TP (+) | MHA-TP (-) | Sensibilidad | Especificidad | VPP    | VPN  | Eficiencia |
|----------|------------|------------|--------------|---------------|--------|------|------------|
| CMIA (+) | 484        | 18         |              |               |        |      |            |
| CMIA (-) | 0          | 313        | 100%         | 94,60%        | 96,40% | 100% | 97,80%     |
| Total    | 484        | 331        |              |               |        |      |            |

Fuente: Laboratorio de Sífilis, C. Asistencial Dr. Sótero del Río

1+, Negativo – y Dudoso +/- En casos de muestras con resultado dudoso para MHA-TP, se procedió a la derivación de estos sueros al ISP, donde se les realizó la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA abs), considerando el resultado de esta prueba como resultado final de la muestra.

Tanto el método de conservación de las muestras como las pruebas realizadas se manejaron según los requisitos y condiciones indicadas por el fabricante en sus insertos.

Se realizó la extracción de los datos almacenados desde el sistema informático Hexalis®, utilizando como requi-

sito de selección e inclusión de pacientes, solo aquellos que contaran con los resultados para las tres técnicas de estudio para sífilis (VDRL, MHA-TP y CMIA).

Para el procesamiento de la información e identificación de las muestras se utilizó solo número de ingreso y de identidad de pacientes. Una vez validada la base de datos, se conservó solo el número de ingreso en los registros, con el fin de resguardar la privacidad de los pacientes. Este protocolo cuenta con la autorización del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictor negativo, valor predictor positivo, eficiencia, índice de correlación, área bajo la curva, distancia, verosimilitud y punto de corte, tomando la prueba MHA-TP como test de referencia o estándar de oro. Los cálculos y análisis estadísticos se realizaron en programa IBM® SPSS® Statistics, Software versión 20.0.

## Resultados

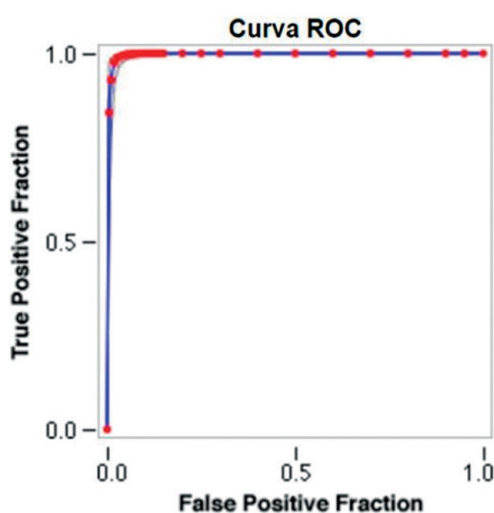
Los sueros de 815 pacientes fueron analizados con las técnicas de MHA-TP, de los cuales 484 fueron confirmadas positivas, 331 sueros fueron clasificados como negativos. Su correlación con CMIA, sensibilidad, especificidad y falsos positivos se muestran en la Tabla 2.

Utilizando el programa SPSS® se graficó curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), representando gráficamente la sensibilidad (S) frente a 1-especificidad (1-E) de CMIA, en relación a MHA-TP positivo, y se obtuvo un área bajo la curva de 0,998 (Figura 3).

Se calculó  $\chi^2$  739,05, indicando que existe una probabilidad mayor al 99% de que exista asociación entre las dos variables.

Se estableció el valor umbral 7.665 S/CO, como punto de corte correspondiente al par (1-E, S) más cercano al (0,1), donde se optimiza el valor de los estadísticos: sensibilidad y especificidad (Tabla 3).

A partir de los datos obtenidos, se pudo establecer que todos los resultados no reactivos para CMIA (S/CO < 1,00) se correlacionaron directamente con los resultados de MHA-TP negativo.



Variables resultado de contraste: SCO

|       |                         |                              | Intervalo de confianza asintótico al 95% |                 |
|-------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| Área  | Error típ. <sup>a</sup> | Sig. asintótica <sup>b</sup> | Límite inferior                          | Límite superior |
| 0,998 | 0,001                   | 0,000                        | 0,996                                    | 0,999           |

<sup>a</sup>Bajo el supuesto no paramétrico.

<sup>b</sup>Hipótesis nula: área verdadera = 0,5.

Figura 3. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) Fuente: Laboratorio de sífilis, C. Asistencial Dr. Sótero del Río.

**Tabla 3. Coordenadas de la curva. Variables resultado de contraste SCO**

| Positivos si es mayor o igual que | Sensibilidad | 1-Especificidad |
|-----------------------------------|--------------|-----------------|
| 7,4700                            | 0,919        | 0,003           |
| 7,6300                            | 0,917        | 0,003           |
| 7,6650                            | 0,917        | 0,000           |
| 7,8250                            | 0,915        | 0,000           |
| 7,9650                            | 0,913        | 0,000           |
| 7,9900                            | 0,911        | 0,000           |
| 8,2550                            | 0,909        | 0,000           |
| 8,5450                            | 0,907        | 0,000           |
| 8,5950                            | 0,905        | 0,000           |
| 8,7150                            | 0,903        | 0,000           |
| 8,8900                            | 0,901        | 0,000           |
| 8,9750                            | 0,899        | 0,000           |
| 9,1650                            | 0,897        | 0,000           |
| 9,3650                            | 0,895        | 0,000           |
| 9,4950                            | 0,893        | 0,000           |
| 9,6400                            | 0,890        | 0,000           |
| 9,7150                            | 0,888        | 0,000           |
| 9,7700                            | 0,886        | 0,000           |
| 9,9200                            | 0,884        | 0,000           |
| 10,0800                           | 0,882        | 0,000           |
| 10,1800                           | 0,880        | 0,000           |
| 10,2750                           | 0,878        | 0,000           |
| 10,3150                           | 0,876        | 0,000           |
| 10,3250                           | 0,874        | 0,000           |
| 10,3350                           | 0,872        | 0,000           |

Fuente: Laboratorio de sífilis, C. Asistencial Dr. Sótero del Río.

**Tabla 4. Distribución de muestras discordantes según rango de lectura obtenida por CMIA (número de muestras y porcentaje que representan)**

| CMIA Rango de lectura S/CO | Muestras totales |             | Total       |
|----------------------------|------------------|-------------|-------------|
|                            | MHA-TP (-)       | MHA-TP (+)  |             |
| < 1,00 S/CO                | 313              | 0           | 313 (38,4%) |
| Entre 1,00 y 7,6650 S/CO   | 18 (2,2%)        | 40 (4,9%)   | 58 (7,1%)   |
| > 7,6650 S/CO              | 0                | 444         | 444 (54,5%) |
| Total                      | 331 (40,6%)      | 484 (54,5%) | 815 (100%)  |

Fuente: Laboratorio de sífilis, C. Asistencial Dr. Sótero del Río.

Los resultados reactivos mayores al punto de corte establecido ( $S/CO > 7,6650$ ) se correlacionaron directamente con los resultados de MHA-TP positivo, por lo que no requieren ser confirmados con una segunda prueba treponémica (Tabla 3).

Solo 7,11% del total de muestras requieren ser analizadas con una segunda prueba treponémica, ya que se encuentran en el rango de lectura intermedio entre 1,00 y 7,6650 S/CO (Tabla 4).

Se calculó la concordancia mediante kappa de Cohen entre MHA-TP y CMIA, estimando un grado de acuerdo de 0,95, lo que indica una estimación de grado de acuerdo entre las dos técnicas de muy bueno (kappa entre 0,8-1,0)<sup>9</sup>.

Al utilizar CMIA como prueba inicial versus VDRL se demostró una disminución de 78,3% de falso positivos, ausencia de falsos negativos y un incremento de 20% en la exactitud al utilizar el algoritmo inverso (Tabla 5).

## Discusión

La implementación de técnicas automatizadas para el diagnóstico de sífilis, es un gran aporte para los laboratorios clínicos, no solo porque aumenta la capacidad de

**Tabla 5. Comparación de algoritmo tradicional y algoritmo inverso**

|                                                                         |          | MHA-TP   |          | Sensibilidad | Especificidad | VPP  | VPN  | Likelihood | Likelihood | Exactitud |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|--------------|---------------|------|------|------------|------------|-----------|
|                                                                         |          | Positivo | Negativo | %            | %             | %    | %    | ratio (-)  | ratio (+)  | %         |
| Algoritmo tradicional: inicia tamizaje con examen no treponémico (VDRL) |          |          |          |              |               |      |      |            |            |           |
| VDRL                                                                    | Positivo | 380      | 83       | 78,5         | 74,9          | 82,1 | 70,5 | -1,1       | -1         | 77,1      |
|                                                                         | Negativo | 104      | 248      |              |               |      |      |            |            |           |
| Algoritmo inverso: inicia tamizaje con prueba treponémica (CMIA)        |          |          |          |              |               |      |      |            |            |           |
| CMIA                                                                    | Positivo | 484      | 18       | 100          | 94,6          | 96,4 | 100  | -1,1       | -1         | 97,8      |
|                                                                         | Negativo | 0        | 313      |              |               |      |      |            |            |           |

Fuente: Laboratorio de sífilis, C. Asistencial Dr. Sótero del Río.

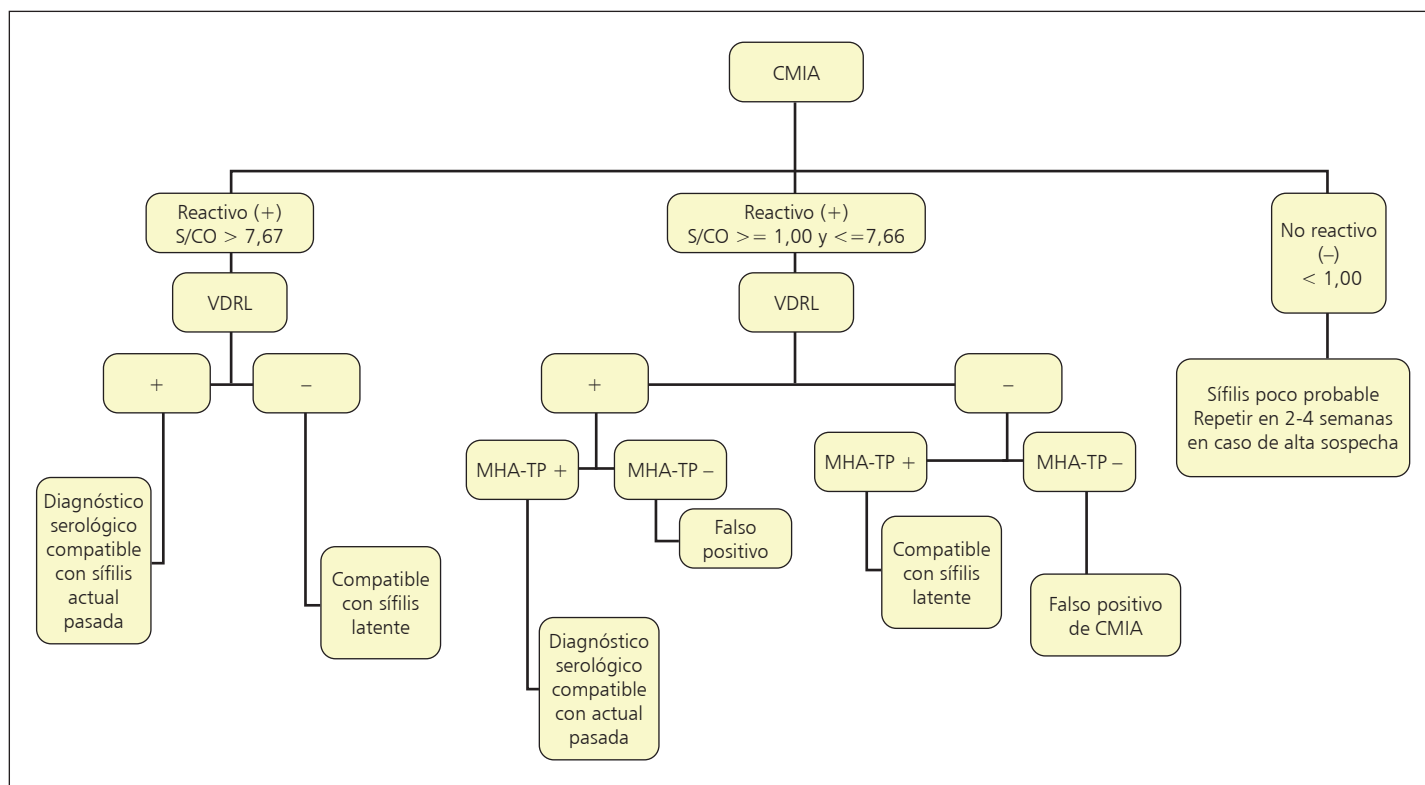


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de sífilis. Fuente: Laboratorio de sífilis, C. Asistencial Dr. Sótero del Río.

procesamiento, sino que permite la interpretación objetiva de los resultados y la transmisión directa de datos a sistemas informáticos asociados, disminuyendo la posibilidad de error humano en esta etapa. En la práctica habitual para realizar la lectura del resultado de MHA-TP se requiere aproximadamente 1 h (15 a 20 minutos de preparación y 45 minutos de incubación), no siendo recomendable procesar más de 25 placas a la vez, dado que se requiere diluciones por ser un método manual. En contraste, la CMIA para *T. pallidum*, al ser un método automatizado, tiene una capacidad de procesamiento de 200 test por hora y los resultados se obtienen en 29 minutos<sup>10</sup>, lo que en términos prácticos incrementa en ocho veces el número de muestras y disminuye a la mitad el tiempo del proceso respecto del MHA-TP.

Los anticuerpos anti-treponémicos IgM e IgG detectados por CMIA pueden evidenciarse a los dos días del inicio del cuadro clínico, es decir, entre 2 y 4 semanas tras adquirir la infección; esto permite ampliar la capacidad de detección de infecciones por sífilis primarias, en comparación a la aplicación de pruebas no treponémicas como el VDRL utilizadas en el algoritmo tradicional, cuya seroconversión ocurre habitualmente en los primeros 21 días tras la exposición, pudiendo incluso ocurrir hasta 6 semanas después de la infección<sup>10</sup>.

Los resultados no reactivos por CMIA no requieren confirmación con una segunda prueba treponémica (MHA-TP), lo que determina el principal sitio de esta técnica en su desempeño clínico, ya que tiene un VPN de 100%.

Los resultados reactivos con CMIA por sobre el punto de corte establecido (7.6650 S/CO) presentan una correlación directa con los resultados obtenidos con la técnica MHA-TP, por lo que, no es necesario confirmar estos casos con una segunda prueba treponémica. Todo ello apunta a que CMIA es una técnica equiparable a MHA-TP.

De las muestras estudiadas por CMIA, solo 7,11% se encontraron en rangos de lectura intermedias entre 1,00 y 7,665 S/CO, por lo que, en estas situaciones, se debe realizar una segunda prueba treponémica la cual puede ser MHA-TP, siendo importante señalar que cada laboratorio debe establecer su propio punto de corte para CMIA.

La aplicación del algoritmo reverso en el diagnóstico de sífilis permite, además, disminuir la ocurrencia de falsos positivos debido a su alta especificidad. Este hecho es de suma relevancia clínica dado lo frecuente que pueden ocurrir falsos positivos en situaciones tan prevalentes como las enfermedades reumatológicas, las infecciones crónicas (infección por VIH, micobacteriosis o endocarditis) o el embarazo; llegándose a referir que

hasta 1% de la población pueden tener falsos positivos de pruebas no treponémicas<sup>11</sup>.

La disminución de 78% de falsos positivos en nuestro estudio y el incremento en 20% de la exactitud utilizando una prueba treponémica como CMIA al inicio del proceso diagnóstico (algoritmo reverso) es reafirmado por la reciente experiencia publicada por Evren K. y cols., que en un estudio transversal sobre 4.789 muestras, detectaron 125 (2,6%) y 206 (4,3%) sujetos positivos usando el algoritmo tradicional vs el algoritmo reverso, respectivamente, demostrando con este último 0,02% de falsos positivos y un incremento de la exactitud de 42,5%<sup>12</sup>.

La selección del algoritmo reverso para uso en laboratorio clínico debe ser cuidadosamente dirigida, considerando su utilización solo para la realización de pesquisa y no para control de casos confirmados.

Para la correcta aplicación del algoritmo reverso en el laboratorio, se debe contar con todas las pruebas necesas-

rias para completar estudios de diagnóstico de sífilis, es decir, evaluar sífilis activa con prueba no treponémica y contar con una segunda prueba treponémica más específica para confirmar los casos de resultados de CMIA en rango intermedio (Figura 4).

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la técnica CMIA, considerando la aplicación del punto de corte establecido en este estudio y la implementación de estrictos controles de calidad internos y externos, nos permitirá con gran seguridad procesar un mayor volumen de muestras y agilizar los procesos diagnósticos de la sífilis, incrementando el área de pesquisa y automatizando los procesos con gran certeza diagnóstica.

*Agradecimientos.* Agradecemos la valiosa labor de nuestra Técnico de Laboratorio Luz Urbina, por su apoyo continuo en el desarrollo de este trabajo.

## Referencias bibliográficas

1. Cisneros S G, Portugal M O, Herrera A M, Meza M V, García C P, Reyes S B, et al. Sensibilidad y especificidad de dos pruebas treponémicas para el diagnóstico serológico de la sífilis. *Enf Infec Microbiol*, 2008; 28(2): 46-50. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(08\)75631-6](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(08)75631-6).
2. Ministerio de Salud. Circular N°13. 2015. Regula el uso de técnicas de laboratorio para el apoyo al diagnóstico y seguimiento de sífilis en usuarios/as (no donantes) y establece criterios de organización y registros. [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2015/12/CIRCULAR-N%C2%BA13-Regula-el-Uso-de-T%C3%A9cnicas-de-Lab-para-el-apoyo-y-el-diag-y-seguim-de-S%C3%ADfilis-.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/12/CIRCULAR-N%C2%BA13-Regula-el-Uso-de-T%C3%A9cnicas-de-Lab-para-el-apoyo-y-el-diag-y-seguim-de-S%C3%ADfilis-.pdf)
3. Ogueta I, Valle E, Contador J, Fich F. Sífilis en el Siglo XXI: Novedades en el enfrentamiento diagnóstico y terapéutico. *Rev Chilena Dermatol* 2019; 35(2): 53-62. <https://www.rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/245>.
4. Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología. (2018). Situación epidemiológica de gonorrea y sífilis, Chile 2018. [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/05/Situacion\\_gonorrea\\_y\\_s%C3%ADfilis\\_2018.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/05/Situacion_gonorrea_y_s%C3%ADfilis_2018.pdf).
5. Departamento Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS. (2016). Normas de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS) [Normativa]. Ministerio de Salud. Recuperado de <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR. Morbid Mortal Weekly Rep*. 2011; 60(5):133-7. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.303>
7. Tong M L, Lin L R, Liu L L, Zhang H L, Huang S J, Chen Y Y, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin infect Dis* 2014; 58(8):1116-24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu087>.
8. Morshed M G, Singh A E. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clinical and vaccine immunology* 2015; 22(2): 137-47. <https://doi.org/10.1128/CLVI.00698-14>
9. Cerda J L, Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: coeficiente de Kappa. *Revista Chilena de Pediatría* 2008; 79(1): 54-8. doi: 10.4067/S0370-41062008000100007
10. Martínez M G L, Hernández-Bel P, Magdaleno-Tapial J, Martínez-Doménech A, Navalpotro D, Alegre-de Miquel V, et al. Utilidad de las nuevas pruebas treponémicas automatizadas en el diagnóstico de la sífilis precoz. A propósito de 15 casos. *Actas Dermo- Sifiliográficas* 2020; 111(2): 135-42. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(20\)30049-2](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(20)30049-2).
11. Hook E W. Syphilis. *The Lancet* 2017 Apr 15;389(10078):1550-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32411-4.
12. Evren K, Berkem R, Yücel M. Evaluation of the diagnostic algorithms for serodiagnosis of syphilis. *Japan J Infect Dis*. 2022; 75(1): 70-5. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2021.164>.