



INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL

“PEDRO KOURÍ” (IPK)

TÍTULO: FRECUENCIA DE FALSOS BIOLÓGICOS POSITIVOS EN PRUEBAS NO TREPONÉMICAS PARA LA PESQUISA DE SÍFILIS



Tesis para optar por el título de Máster en Bacteriología-Micología

Autora: Lic. Engrácia Gabriel Chico

Tutor: Lic. Islay Rodríguez González, Dr.C

La Habana

2017

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL

“PEDRO KOURÍ” (IPK)

**TÍTULO: FRECUENCIA DE FALSOS BIOLÓGICOS POSITIVOS EN PRUEBAS NO
TREPONÉMICAS PARA LA PESQUISA DE SÍFILIS**

Tesis para optar por el título de Máster en Bacteriología-Micología

Autora: Lic. Engrácia Gabriel Chico

Tutor: Lic. Islay Rodríguez González, Dr.C.

La Habana

2017

Pensamiento

“Necesitamos confiar en Jesús diariamente, a cada hora. Nos ha prometido que según sea el día, será nuestra fuerza” Ellen G. White (Fragantes promesas, cap.12, pág.68)

Dedicatoria

Dedico este trabajo a la memoria de mi padre José Paulo Chico, por su sabiduría, amor y por el hecho de que soy lo que soy hoy, gracias a sus enseñanzas y dirección en la vida.

Agradecimientos

Agradezco primero a Dios por la vida, y por llenarme de sabiduría para desarrollar este aprendizaje.

A mi tutor Islay Rodríguez González, por su compañía y entrega incondicional en esta investigación, sobre todo, por la forma amigable con que me ha tratado como su aspirante en este Instituto.

A la memoria de mis padres José Paulo Chico y Florinda Muzanga Sacapinji Gabriel, porque me enseñaron a seguir adelante en los tantos obstáculos de la vida, buscando la satisfacción de mis sueños.

A mi hijo Estefânio Chico do Espirito Santo Dias, por servir de fuente de inspiración, amigo, compañero, el tesoro más valioso que me da fuerzas para luchar y continuar en este largo camino, que aún no es el fin. Él es la razón de mi vivir.

A mis hermanos Nica, Paula, Vado, Nelson, Wilson, Celma, Sara, João Paulo, Hermenegildo, Engrácia, Didy y Núria, “familia Chico”, por el afecto, cariño y apoyo que me han regalado en este recorrido estudiantil.

A todos mis familiares, particularmente la madre Manionga, tía Palú, y mis tíos Franco, Saráiva, Afonso, Sibonda, Kahilo, a mis cuñados/as, especialmente Milton, a mis primos/as, a mis sobrinos/as y a mi tío Carlos (en memoria).

A todos mis amigos angolanos, Celestino Elías por su firmeza y compañerismo, Vera, Jéssica, Clementina, Maricel, y otros de la beca del MINSAP, del Instituto IPK especialmente Elizabeth y Tunyth, de la Facultad Metodista especialmente a las tías Adriana y Dina, a los compañeros Keura, Bijú, Esperanza y Jane, a Nelía, Irma, cariñosamente al Jefe Rambo, Matías, Wapinda, Felisberto Wapinda, a los hermanos de la Iglesia Adventista del Séptimo Día de Central Luanda, Marianao, Isilda y Elisa por todo y de forma particular “Mariona Nana Saiengue y Petaxi Baptista”, sin palabras suficientes para describirlos, solo decir, gracias! y que esta amistad y hermandad continúe por el resto de nuestras vidas.

A los amigos cubanos, María do Carmo, Noris, Juneice, Rubier, Lázaro, al mexicano José Cano y a mi mamita Iris y a su esposo Hélio por sus sabios consejos, amor y cariño que me tienen como su hija.

A la dirección del Hospital Militar-Angola por el apoyo y aceptación para que yo pudiera hacer esta superación, a mis colegas Madalena, tía Fatinha, Jefe Aleixo e inconmensurablemente a mi amigo Zé por el compañerismo y atención.

Al gobierno de Cuba y la dirección del IPK por permitirme continuar mi formación de posgrado en este magnífico Instituto, a todos los profesores que con esfuerzo apoyaron en el arduo proceso de enseñanza aprendizaje y de investigación, a las Doctoras Telma y Yamila Planas Batista así como las que facilitaron la adquisición de las muestras para el desarrollo de esta investigación.

Al gobierno de Angola, representado por el Ministerio de la Salud y de la Enseñanza Superior por reconocer que la nueva generación necesita de oportunidades para su desarrollo y así cumplir con las altas exigencias de la sociedad y contribuir al desarrollo sostenible del país.

Resumen

Los falsos biológicos positivos en las pruebas no treponémicas VDRL y RPR, utilizadas para la pesquisa de sífilis, están dados por diversas causas infecciosas y no infecciosas, pero se desconoce con qué frecuencia provocan este tipo de resultado; por ello se propuso evaluar la frecuencia de resultados falsos positivos por VDRL/RPR en muestras de pacientes con diferentes enfermedades infecciosas y no infecciosas, así como comparar los títulos de anticuerpos entre estas pruebas. Se aplicó VDRL y RPR a muestras positivas a leptospirosis (n=50), brucelosis (n=50), lepra (n=50), hepatitis B (n=50), hepatitis C (n=50), dengue (n=50), citomegalovirus (n=50), virus de Epstein Barr (n=15), artritis reumatoide (n=17) y otras colagenosis (n=34). A las muestras que mostraron reactividad se les realizó TPHA y las positivas a esta última Western blot-IgG. El 13,7% (57/416) de las muestras resultaron falsas positivas por VDRL, fundamentalmente las procedentes de causas no infecciosas; sin embargo, el 14,9% (62/416) por RPR, principalmente las de causa infecciosa. Los resultados falsos positivos por ambas pruebas se presentaron en todos los grupos de muestras de sueros. Se identificaron además cinco muestras falsas positivas por TPHA, y en otras 15 se confirmó la presencia de anticuerpos treponémicos. Los títulos de anticuerpos por VDRL y RPR de los falsos positivos fueron predominantemente iguales o inferiores a 8 y coincidieron en el 84,1% (350/416), siendo los títulos por RPR ligeramente más altos que por VDRL. Se constata que las enfermedades infecciosas y no infecciosas no condicionan falsos biológicos positivos por VDRL y RPR.

INDICE

<u>Contenido</u>	<u>página</u>
I.Introducción	1
I.1.Objetivos	5
II.Marco teórico	6
II.1.Las infecciones de transmisión sexual (ITS)	6
II.2.Antecedentes históricos de la sífilis	6
II.3.Agente causal	6
II.4.Ubicación taxonómica	7
II.5.Características generales	7
II.6.Patogenia	8
II.7.Manifestaciones clínicas	10
II.8.Sífilis primaria	10
II.9.Sífilis secundaria	10
II.10.Sífilis latente	10
II.11.Sífilis tardía	11
II.12.Neurosífilis	11
II.13.Sífilis congénita	12
II.14.Situación actual de la sífilis	12
III.Diagnóstico de laboratorio	14
III.1.Pruebas no treponémicas	14
III.1.1.Principales causas de falsos biológicos positivos de las pruebas no treponémicas	16
III.2.Pruebas treponémicas	17
III.2.1.Principales causas de falsos biológicos positivos de las pruebas	18

treponémicas.

IV.Materiales y métodos	19
IV.1.Diseño del estudio	19
IV.2.Marco de la investigación	19
IV.3.Muestra de estudio	19
IV.4.Procedimientos de las pruebas serológicas	20
IV.5.Definición de resultado falso positivo por prueba no treponémica (VDRL o RPR)	20
IV.6.Definición de resultado falso positivo por prueba treponémica (TPHA)	21
IV.7.Análisis estadístico	21
IV.8.Consideraciones éticas de la investigación	21
V.Resultados y discusión	23
VI.Conclusiones	37
VII.Recomendaciones	38
Referencias Bibliográficas	
Anexos	

I. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año ocurren en el mundo más de 340 millones de casos nuevos de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) curables, siendo la sífilis, la gonorrea, las candidiasis y las tricomoniasis en hombres y mujeres entre 15 y 49 años, las de mayor proporción observada en Asia meridional y sudoriental, seguida de África subsahariana, América Latina y el Caribe. (Laguado FN, Peña GM. 2011)

Según se ha referido por propias estimaciones de la OMS, de ese total 2,5 millones presentan sífilis, con una tasa de incidencia de 2 a 5 veces más elevada en los países de América Latina respecto a los países industrializados, por otro lado, la OMS también ha evaluado a la región de las Américas donde se producen anualmente cerca de 2 millones de infecciones por sífilis, de las cuales más de la mitad corresponden a mujeres. (Valiente HY, Hernández MM y Sánchez PM. 2016)

Resulta paradójico que aunque se conoce que una adecuada conducta sexual y sobre todo la práctica de una relación sexual responsable y segura, puede prevenir su ocurrencia, en pleno siglo XXI estas enfermedades, lejos de disminuir, se encuentra en ascenso, y es la sífilis, que solo superada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA, ha tenido efectos devastadores en la humanidad y aún constituye un problema de salud. (Cavalcanti de Albuquerque AC, et. al. 2014)

Para el diagnóstico de la sífilis se deben evaluar los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, al menos deben estar presentes dos de los criterios y uno de ellos debe ser el de laboratorio. Se requiere de métodos directos que muestren el agente causal, como el examen directo en campo oscuro, y de métodos indirectos que detecten anticuerpos séricos inespecíficos (pruebas “no treponémicas”) o específicos (pruebas treponémicas) contra este agente, la OMS recomienda la combinación de ambas pruebas. (Rodríguez I. et. al. 2002)

Entre las pruebas no treponémicas más empleadas se encuentran la RPR (siglas en inglés de Rapid Plasma Reagin) y VDRL (siglas en inglés de Venereal Disease Research Laboratory) y entre las treponémicas la FTA-Abs (siglas en inglés de Fluorescent Treponemal Antibody Absorption), ELISA (siglas en inglés de Enzyme-

Linked ImmunoSorbent Assay), TPHA (siglas en inglés de *T. pallidum* HemAgglutination) y TPPA (siglas en inglés de *T. pallidum* Particle Agglutination). (Marks M, et. al. 2016)

Las pruebas serológicas no treponémicas detectan reaginas, mezcla de anticuerpos IgM e IgG que se producen en respuesta a los fosfolípidos que se liberan de las mitocondrias producto del daño celular causado por *T. pallidum* y que reaccionan con un antígeno complejo (mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol).

A pesar de que estas pruebas son muy sensibles carecen de especificidad y se pueden presentar reacciones falsas positivas en el 0,2-0,8% de las pruebas. (Álvarez SR. 2008)

Los falsos positivos de las pruebas no treponémicas pueden deberse a que el paciente transita por enfermedades infecciosas como: leptospirosis humana, brucelosis humana, lepra, dengue, hepatitis B, hepatitis C, Epstein Bar, citomegalovirus, etc; o causas no infecciosas como: Factor Reumatoide reactivo, lupus eritematoso sistémico, otras colagenosis o por errores técnicos cometidos. Las reacciones falsas positivas pueden ser agudas o transitorias (<6 meses de duración) y crónicas (>6 meses de duración), generalmente tienen títulos inferiores a 8. Estas pueden ser detectadas, y por ende excluir la sífilis, al utilizar las pruebas treponémicas. (Ballard R, Ison C, Lewis FD. 2013)

Los falsos positivos mantenidos se registran con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas, autoinmunes, infecciones que afectan al hígado u otras que causan destrucción tisular. (Ballard R, Ison C, Lewis FD. 2013)

La especificidad de las pruebas treponémicas oscila entre 97% y 99%, y la mayoría de los falsos positivos en estas se presentan en pacientes con niveles elevados de inmunoglobulinas o que presentan enfermedades autoinmunes.

El embarazo suele mencionarse como causa de falsos positivos, pero en diversos estudios se ha demostrado una frecuencia muy baja, por lo que la positividad en las pruebas VDRL o RPR en estas pacientes se debe considerar real. (Blandford JM. 2007)

La prevalencia de falsos positivos en las pruebas no treponémicas es mayor a medida que los pacientes tienen más edad; el 10% de las personas mayores de 70 años presenta reacciones falsamente positivas. (Bravo T. 2003)

En Cuba son limitadas las investigaciones en las que se han evaluado las causas de falsos positivos por VDRL o RPR, así, por ejemplo, en una evaluación del antígeno VDRL (Quimefa, Cuba) se reportó para el mismo 0,2% de resultados falsos positivos, encontrando negativas por TPHA el 25% de las serologías VDRL reactivas en el grupo de individuos “supuestamente negativos a sífilis”. (Restoy GA. 1993) En otra de las evaluaciones realizadas en un grupo similar de individuos se demostró 6,2% de resultados falsos positivos, siendo negativas por la TPHA el 100% de las muestras VDRL reactivas. (Álvarez EL. 1998)

Los falsos biológicos positivos en ambas evaluaciones estuvieron presentes en sueros de pacientes con leptospirosis, mononucleosis infecciosa, hepatitis, tuberculosis, diabetes mellitus, fiebre reumática, embarazadas y ancianos, grupos en los que es frecuente este fenómeno. (Restoy GA. 1993), (Álvarez EL. 1998)

En 2006 se realizó otro estudio en el laboratorio nacional de referencia, sobre la frecuencia de falsos positivos por VDRL en individuos sin sospechas clínicas de sífilis con resultados reactivos previamente por esta prueba, encontrando que 70,1% eran falsos positivos al resultar negativos por TPHA. En ese estudio no se pudo precisar la causa exacta de los falsos biológicos positivos encontrados, pues la información disponible no era suficiente. (Rodríguez I, Fernández MB. 2006)

La ocurrencia de falsos biológicos positivos constituye un problema; sin embargo, se desconoce la frecuencia de aparición de estos según posible causa.

En Cuba la sífilis es una enfermedad de declaración obligatoria y se realiza una pesquisa activa de casos en poblaciones claves o de mayor riesgo (personas que no hacen uso sistemático del condón, hombres que tienen sexo con hombres, transexuales, personas que practican sexo transaccional, jóvenes y adolescentes, personas expuestas a riesgos), personas con ITS o VIH y sus parejas sexuales, gestantes y sus parejas (en la captación, en el 2do, 3er trimestre y en el ingreso hospitalario para el parto), interrupciones de embarazo, regulaciones menstruales, reclusos (al ingreso, anualmente y al egreso), pacientes ingresados en servicios hospitalarios a juicio médico, espontáneos (aquellos que lo solicitan en cualquier unidad del Sistema Nacional de Salud) y donantes de sangre. (Cuba. Ministerio de Salud Pública. 2014)

Teniendo en cuenta que la población a pesquisar es amplia y que los individuos pueden presentar otras enfermedades infecciosas y no infecciosas, es de interés conocer con qué frecuencia los pacientes con otras enfermedades específicas pueden ocasionar reacciones falsas positivas en las pruebas no treponémicas.

Por ello, se pretende seleccionar un grupo de muestras de sueros de individuos cubanos con diagnóstico de otras enfermedades infecciosas y no infecciosas para evaluar la frecuencia de resultados falsos positivos en las pruebas no treponémicas de sífilis.

I.1 *Objetivos*

General:

Evaluar las frecuencias de falsos biológicos positivos en pruebas no treponémicas para la pesquisa de sífilis.

Específicos:

1. Estimar la frecuencia de resultados falsos positivos en pruebas no treponémicas (VDRL/RPR) en muestras de sueros de pacientes con enfermedades infecciosas y no infecciosas.
2. Determinar los rangos de títulos por VDRL/RPR en los sueros de pacientes según causa infecciosa y no infecciosa con resultados falsos positivos en las pruebas no treponémicas.

II. *Marco teórico*

II.1 Las infecciones de transmisión sexual (ITS)

Las infecciones de transmisión sexual engloban un conjunto de enfermedades de etiología infecciosa que dan lugar a diversos cuadros clínicos y donde la transmisión sexual reviste un especial interés epidemiológico, aunque pueden transmitirse a través de otros mecanismos. Desde el punto de vista de la salud pública la importancia de estas enfermedades radica en la magnitud que alcanzan y en las complicaciones y secuelas que pueden producir cuando no se realiza un diagnóstico precoz. (Borrell MJ. 2015)

II.2 Antecedentes históricos de la sífilis

Según algunos autores, esta enfermedad se descubre en China en el año 1122 a.n.e.; para otros, existía en América antes del arribo de los españoles, llega a Europa y se propaga a finales del siglo XV tras el sitio infructuoso de Nápoles en 1495 por las tropas francesas de Carlos VII. (Turnes AL. 2007)

La sífilis debe su nombre al pastor Syphilus, personaje del poema escrito por el médico y filósofo Girolamo Fracastoro (1483-1553) titulado “Syphilis sive morbus gallicus”, publicado en 1530. También se conoce como lúes que significa epidemia en latín. (Berdasquera D. et. al. 2013)

II.3 Agente causal

Las características clínicas de la sífilis se precisan por Fourier en 1904. Un año después, el zoólogo Fritz Schaudin y el dermatólogo Erich Hoffman identifican en una lesión de sífilis secundaria un organismo espiral al que denominan *Spirochaeta pallida*, que posteriormente es reconocida como *Treponema pallidum*, y la describen como una bacteria en forma de sacacorchos. La inoculación inicial de este patógeno ocurre a través de abrasiones visibles o microscópicas de la piel y las membranas mucosas, lo cual puede ocurrir como resultado del contacto sexual. (Iommi EV. 2010)

El contagio no ocurre a distancia, como podría verificarse por la infección del aire que el enfermo respira, ni tampoco puede transmitirse por medio de vehículos de contagio, como vestidos, sábanas u otras cosas con las que hayan tenido contacto las personas infectadas, sino que solo se transmite por contacto directo. (Iommi EV. 2010)

II.4 Ubicación taxonómica

Existen por lo menos tres subespecies conocidas: *T. pallidum* subespecie *pallidum*, causante de la sífilis, *T. pallidum* subespecie *pertenue*, causante de la frambesia (también llamada buba o pian) y *T. pallidum* subespecie *endemicum*, causante de bejel (sífilis endémica o dichuchwa). (19) (Estrada S. 2008) Otra especie es *T. carateum* causante de la pinta o mal de pinto. (Salazar A. 2009)

Las mismas son indistinguibles desde el punto de vista morfológico y antigénico, su individualización se debe a las características clínicas y epidemiológicas, así como a su distribución geográfica. (Garrity GM, Winters M, Seales DB. 2001)

II.5 Características generales

Esta bacteria se identifica como un microorganismo unicelular, helicoidal, con espirales muy apretadas de 5 a 15 μm de largo y 0,09 a 0,18 μm de ancho que se desplazan con un movimiento rotatorio flotante. Es frágil, delgado que consta de 6 a 14 espirales de puntas afiladas, el citoplasma está envuelto en una membrana formada por tres láminas, revestida a su vez, de una capa sutil de peptidoglucano que le confiere cierta rigidez estructural, esta capa está rodeada de una membrana externa rica en lípidos que contiene una cantidad bastante escasa de proteínas estructurales de la membrana que constituye la mayoría de los antígenos específicos de la bacteria. (Brooks GF. 2010)

Los antígenos de importancia son: cardiolipina y las enzimas que facilitan la penetración de mucosas intactas. Su genoma consta de 1.138 006 pares de bases. Al parecer carece de "componentes transferibles" lo que explicaría su sensibilidad conservada a la penicilina a lo largo del tiempo. (Organización Panamericana de la Salud, 2006)

Los endoflagelos están dispuestos alrededor del cuerpo de esta treponema en el espacio peristáltico y al parecer, de ello depende la movilidad. (Farreras V y Rozman C. 2006) Son microorganismos muy móviles, que presentan movimientos de rotación a lo largo de su eje longitudinal, de flexión y progresión en forma de tirabuzón, estos movimientos facilitan la invasión del organismo por parte de la bacteria y también posibilitan la identificación del germen mediante microscopía. Son bacterias que tienen una escasa avidez por la tinción, de ahí su denominación "pallidum" o pálido, son anaerobios, y su metabolismo, de tipo fermentativo, las especies patógenas no se han podido cultivar en medios artificiales. (Organización Panamericana de la Salud, 2006)

T. pallidum tiene tres axiales insertadas en cada extremo del cilindro protoplasmático, que se superponen en la porción media del organismo. Se demuestra la presencia de una capa viscosa por fuera de la membrana externa, compuesta por macromoléculas del hospedero, hecho que contribuye a su virulencia y explica la no reactividad de treponemas frescos, recién aislados. No se tiñe con los colorantes de anilina, pero sí con Giemsa y los métodos de impregnación argéntica, como el Fontana-Tribondeau. (Lemont R. 2010)

Se reportó un cultivo de células que permitió una multiplicación limitada del microorganismo, constituido por células epiteliales de conejos "cola de algodón" en condiciones de microarofilia, mediante la técnica de reemplazo, pero este método quedó en desuso. (Paz LE. 2010)

En una suspensión líquida apropiada y en presencia de sustancias reductoras *T. pallidum* puede manifestar movilidad durante 3 a 6 días a 25°C. En sangre total o plasma almacenada a 4°C permanece viable al menos 24 horas, una propiedad importante a tener en cuenta en las transfusiones sanguíneas. (Jawetz E. et. al. 2008)

II.6 Patogenia

La sífilis es una infección crónica sistémica con diversas manifestaciones clínicas. *T. pallidum* (agente causal) es una espiroqueta de transmisión predominantemente sexual, materno-fetal y puede ser transmitida por el contacto directo de lesiones infectantes con membranas de la mucosa o piel susceptible (Salazar A. 2009). La fuente de infección es exclusivamente humana. *T. pallidum* se transmite fundamentalmente durante las primeras fases de la enfermedad, cuando hay muchos

microorganismos presentes en las lesiones cutáneas o mucosas húmedas. (Brooks GF. 2010).

La enfermedad se transmite casi exclusivamente por vía sexual a través del contacto directo entre mucosas (genital, anal, oral), la infección accidental es excepcional, y a ella está especialmente expuesto el personal sanitario en el curso de los reconocimientos médicos, exploraciones, etc. La transmisión por transfusión sanguínea puede ocurrir, pero es rara por la escasa supervivencia de *T. pallidum* en la sangre a la temperatura del frigorífico. (Farreras V y Rozman C. 2006) Además puede atravesar la placenta y producir infecciones congénitas. (Organización Panamericana de la Salud, 2006)

Se debe tener en cuenta que cuando existen lesiones genitales activas, el paciente tiene un mayor riesgo de transmitir y de adquirir el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). (Kasper DL. et. al. 2008)

Las proteínas de la membrana externa intervienen en la adherencia a la superficie de las células del organismo anfitrión, y las espiroquetas virulentas producen hialuronidasa, la cual facilita la infiltración perivascular. Las espiroquetas virulentas están recubiertas por fibronectina de la célula del organismo anfitrión, la cual puede protegerlas frente a la fagocitosis. (Kasper DL. et. al. 2008)

En el curso de horas a días después de que *T. pallidum* penetra a través de las mucosas intactas o lesiones, pasa a los vasos linfáticos o al torrente sanguíneo y se disemina por todo el organismo. Al cabo de unas tres semanas la lesión primaria aparece en el lugar de inoculación ya que se dificulta el riego sanguíneo de la piel o mucosa y genera una ulceración (chancro).

Se calcula que el tiempo de reproducción in vivo de *T. pallidum* durante la fase activa de la sífilis precoz es de 30 a 33 horas y el período de incubación es directamente proporcional al número de microorganismos inoculados. La concentración de las treponemas asciende por lo general a 10^7 /g de tejido, como mínimo, antes de que aparezca clínicamente una lesión. (Murillo A. 2011)

La destrucción tisular y las lesiones que se observan en la sífilis se deben fundamentalmente a la respuesta inmunitaria del paciente a la infección. (Gamazo C. López, I. Díaz R. 2005)

II.7 Manifestaciones clínicas

Con sentido epidemiológico a la sífilis precoz se le denomina también "sífilis infecciosa", ya que es contagiosa, y a la sífilis tardía "sífilis no infecciosa", porque excepcionalmente contagia. Sin embargo, la mujer embarazada con sífilis tardía puede infectar al feto y en esta etapa la enfermedad también puede ser transmitida por transfusión sanguínea. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2010)

Esta enfermedad cursa por las siguientes etapas clínicas:

II.8 Sífilis primaria

Las lesiones clínicas del período primario son el chancro y las adenopatías a nivel regional. El chancro duro o sifilítico, es una lesión generalmente única, ulcerada, con exudado seroso, indolora y de base indurada, que asienta habitualmente en la base genital: labios, vagina y cérvix en la mujer, y pene en el hombre. Puede haber chancros extra genitales en la cavidad oral, ano, en las mamas, etc. El chancro puede pasar inadvertido por su localización (como cérvix). La serología comienza a hacerse positiva hacia los 10 a 15 días del inicio de las lesiones primarias. (Holmes KK, et al. 2008)

II.9 Sífilis secundaria

La sífilis secundaria corresponde clínicamente al estado más florido de la infección, es resultado de la multiplicación y diseminación de las espiroquetas. Comienza de 2 a 8 semanas después de la aparición del chancro, teniendo en cuenta que el chancro primario puede estar aún presente. Las lesiones clásicas y reconocidas afectan la piel. Se observan lesiones maculo papulares, maculares (roséola sifilítica) o postulosas. (Domínguez IM, 2013)

Cualquier localización de la anatomía corporal puede estar afectada, estas lesiones reciben el nombre de sífilides. La roséola sifilítica (lesiones redondas u ovaladas de color rojo cobrizo) es la erupción sifilítica generalizada de aparición más precoz, de localización predominante en el tórax, extremidades superiores y abdomen. Su duración varía de pocos días a 8 semanas. (Murray P. 2007)

II.10 Sífilis latente

La sífilis latente es la fase asintomática de la enfermedad cuando se resolvieron las manifestaciones de la sífilis primaria y secundaria, aunque no implica ausencia de

progresión de la enfermedad. Durante la sífilis latente precoz puede sobrevenir una recurrencia (y por tanto el paciente es infeccioso). (Peeling R, y Mabey D 2010)

La sífilis latente precoz es la que aparece en el primer año tras la infección, mientras que la sífilis latente tardía comienza un año o más después de la infección de un paciente no tratado, en este periodo *T. pallidum* puede seguir diseminándose en forma intermitente a través de la corriente sanguínea. (Tramont E, et al 2010)

II.11 Sífilis tardía

Es una enfermedad inflamatoria lentamente progresiva que puede afectar a cualquier órgano del cuerpo para producir enfermedad clínica, años después de la enfermedad inicial. En su relación con su pronóstico se la divide en: sífilis tardía benigna, (conocidas como gomas), neurosífilis y sífilis cardiovascular. (García, C. 2011)

Sífilis tardía benigna (goma): es de tipo granulomatosa, causa destrucción local de tejido del sistema esquelético y tejidos mucocutáneos. Causa cicatriz fina en el rostro, cuero cabelludo y el tronco. Las gomas de los huesos pueden causar fracturas o destrucción articular. (Sáez N,1997)

Sífilis cardiovascular: suele comenzar a los 15 a 20 años de la infección, afecta a la aorta ascendente provocando aortitis o insuficiencia aortica, esto suele suceder en el 10% de los casos no tratados. (Ministerio de Salud Pública 2004)

II.12 Neurosífilis

Las manifestaciones neurológicas pueden sobrevenir durante cualquier fase. Se presentan anormalidades en el líquido cefalorraquídeo (LCR), destrucción de células nerviosas, parálisis cerebral, además puede producir una infección cerebrovascular y otras; generalmente aparece de 5 a 10 años después de la enfermedad. (Binnicker MJ., 2012)

Es una infección del cerebro o de la médula espinal que ocurre por lo general en personas que han tenido sífilis sin tratamiento durante muchos años. No todas las personas que padecen sífilis tendrán ésta complicación. Existen cuatro formas diferentes de neurosífilis: asintomática (la forma más común), parálisis general, meningo vascular y tabes dorsal. En la neurosífilis es importante analizar el LCR para buscar signos de sífilis. (Tapia H. 2011)

II.13 Sífilis congénita

La transmisión de *T. pallidum* de una mujer sífilítica al feto por la vía transplacentaria a través de las vellosidades coriales, puede producirse en cualquier momento del embarazo, pero las lesiones de la sífilis congénita se desarrollan casi siempre, después del cuarto mes de la gestación, cuando el feto comienza a ser inmunocompetente. (Rodríguez I, et al., 2016)

El riesgo de la infección depende del estadio de la infección materna, de la edad gestacional y del número de treponemas. (Organización Mundial de la Salud 2008)

La sífilis congénita fulminante es la única que se manifiesta en el momento del alumbramiento, cuando el lactante nace vivo y su pronóstico es muy desfavorable. (Revollo R. 2007)

II.14 Situación actual de la sífilis

La sífilis constituye un importante problema de salud en muchas regiones del mundo y su notificación es de carácter obligatorio (EDO). (Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A, 2016)

La distribución de esta enfermedad es global, aunque aumenta en las zonas de bajos recursos, urbanas y marginales, donde es limitado el acceso a los cuidados de salud. (Vulcano S, Kaynar V, Levite V 2011)

Los grupos de edades con mayor actividad sexual representan un importante factor de riesgo, y más recientemente, se notifica fundamentalmente en los HSH. (American Sexual Health Association A, 2015)

Aproximadamente 12 millones de casos nuevos de sífilis transmitida sexualmente ocurren anualmente en el mundo, distribuidos de la siguiente manera: 100 000 casos en Norteamérica, 3 millones en Latinoamérica y el Caribe, 140 000 en Europa del este, 370 000 en África del norte y del medio este, 4 millones en el África subsahariana, 100 000 en el este de Europa y Asia central, 240 000 en el este de Asia y el Pacífico, 4 millones en el sur en hombres y mujeres entre los 15 a 49 años de edad. (Estrada S. 2008).

En Cuba, a pesar de ubicarse entre los países con tasas más bajas de incidencia en el continente, durante los últimos años se ha visto un aumento en la tasa de casos de

sífilis, posterior a una disminución que existió entre los años 2000-2009. Del año 2015 al 2016 se registró en el país un aumento de las tasas de incidencia de un 40,69% a un 44,04% respectivamente. (Cuba. Ministerio de Salud Pública 2015)

En junio de 2015, Cuba se convirtió en el primer país que la OMS validó por haber eliminado la transmisión de madre a hijo de sífilis congénita y VIH. (La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos 2016)

De modo general el fenómeno asociado con el incremento de la sífilis se debe a una liberación en las relaciones sexuales, con cambios frecuentes de pareja sin protección, a esta situación se suman: el comienzo temprano de las relaciones sexuales y la coinfección con otras ITS, que elevan el riesgo en la población, sobre todo entre los más jóvenes, además, al creciente aumento de los HSH. (Cuba. Prevención de la transmisión materno infantil de la sífilis 2014)

Para el contexto angolano se puede afirmar, por estudios realizados, que en el 2015 las enfermedades sexualmente transmisibles representaban el 6,4% del total de las notificaciones epidemiológicas, año en que se registraron 337 448 casos en todo el país. (Universidad Católica de Angola. 2015)

Según reportes, los casos de ITS entre el 2008 y 2015 (figura 1) mostraron un aumento considerable (48%); sin embargo, a partir de los datos disponibles por la DNSP no es posible escrutar la situación real de infecciones como las hepatitis B y C o de sífilis, que en años anteriores fueron de las ITS con mayor número de infecciones. (Universidad Católica de Angola. 2015 Y DNSP. 2012)

Se debe destacar que la ubicación geográfica de Angola y el hecho de ser frontera con otros países de África austral como República Democrática del Congo, República del Congo Brazzaville, Zambia y Namibia también potencia el aumento de las ITS. La prevalencia media de sífilis en mujeres embarazadas aumentó de 1,4% en 2004 a 2,6% en 2007 y disminuyó en 2,0% en 2009. (Universidad Católica de Angola. 2015)

El área urbana continúa siendo la más afectada comparada con el área rural. En relación a los grupos etarios de 15 a 24 años y las mujeres casadas o en convivencia marital, tienen una prevalencia más alta que las mujeres solteras. (DNSP., 2012) La sífilis tiene una tendencia similar al VIH. (Universidad Católica de Angola 2015 y DNSP., 2012)

III. Diagnóstico de laboratorio

Durante muchas décadas el serodiagnóstico ha constituido la herramienta fundamental en la evaluación de los pacientes con sospechas de padecer sífilis. (Alvarez E.L 1998) Se utilizan dos tipos principales de pruebas serológicas: las no treponémicas o inespecíficas para la detección de anticuerpos no específicos o “reagínicos”, que reaccionan con antígenos no treponémicos y las treponémicas o específicas que utilizan un antígeno treponémico para la detección de anticuerpos treponémicos. Estas pruebas se diferencian en los antígenos utilizados y en el tipo de anticuerpo a determinar. (Ho EL, Lukehart SA 2011 y Vulcano S, Kaynar V, Levite V., 2011)

III.1 Pruebas no treponémicas:

En estas pruebas se utiliza como antígeno la cardiolipina purificada, extraída del corazón de buey. La cardiolipina es un fosfatidilglicerol que requiere la adición de lecitina y colesterol o de otros sensibilizadores para reaccionar con la reagina. La reagina está constituida por una mezcla de anticuerpos IgM e IgG capaces de reaccionar contra antígenos distribuidos en los tejidos normales, y se encuentra en el suero del paciente a partir de la segunda o la tercera semana del inicio de la enfermedad no tratada y en el LCR entre la cuarta y la octava semana. (Vulcano S, Kaynar V, Levite V., 2011)

En general, las pruebas no treponémicas son sensibles, sencillas y baratas. De acuerdo con la manera de detectar los complejos antígeno-anticuerpo, se dividen en dos grupos: las pruebas no treponémicas de fijación del complemento, como la de Kolmer (actualmente en desuso) y las no treponémicas de floculación. (Marks M, et. al. 2016)

VDRL y RPR

Las pruebas no treponémicas de floculación más utilizadas son el *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) y la detección rápida de reagentas plasmáticas (RPR). (Ballard R, et al.2013)

En los países de gran desarrollo tecnológico la RPR tiende a desplazar el VDRL debido a la posibilidad de automatizar la prueba y a que se considera como el estudio más práctico para números grandes de muestras. Estas pruebas poseen alta sensibilidad,

pero baja especificidad, por lo que se recomienda que toda reactividad sea confirmada con otra prueba de mayor especificidad de tipo treponémica. (Grupo de Trabajo sobre ITS 2015)

Los resultados se describen como positivos o reactivos, débilmente reactivos, y negativos o no reactivos. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, 2010)

Las pruebas de RPR se desarrollan inicialmente para seleccionar la enfermedad en estudios de campo. Si mediante una prueba no treponémica cualitativa se detecta una cierta reactividad lo cual indica simplemente la presencia de anticuerpos, es necesario practicar una prueba cuantitativa. La cuantificación se lleva a cabo diluyendo el suero en progresión geométrica, hasta alcanzar un punto final de reactividad. Las reacciones cuantitativas se describen en función de la máxima dilución ("dils") en que la muestra sigue siendo reactiva. Estas pruebas son mucho más útiles que las cualitativas, ya que permiten establecer un límite de reactividad a partir del cual puede detectarse cualquier cambio que se produzca. Una infección reciente puede valorarse detectando un aumento del título de anticuerpos, que también resulta útil para detectar los casos de reinfección o de recaídas en individuos con una prueba reactiva persistente para la sífilis. Además, esta prueba constituye el mejor método serológico para determinar el resultado del tratamiento, especialmente en casos de sífilis de menos de 2 años de duración. (Rudolph A H.2003)

Ocasionalmente, los sueros que contienen elevados niveles de anticuerpos reagínicos presentan una reacción zonal o de prozona en las pruebas serológicas no treponémicas. Este efecto se ve fundamentalmente en sífilis secundaria. (Grupo de Trabajo sobre ITS 2015)

Estas pruebas poseen una sensibilidad similar, pueden utilizarse para la detección inicial y cuantificación de anticuerpos séricos no treponémicos. Desafortunadamente, tienen múltiples inconvenientes como pruebas únicas en el diagnóstico, si bien son positivas en la fase inicial de la enfermedad, tienden a disminuir su reactividad hasta su negativización en el terciarismo, incluso en presencia de complicaciones tales como neurosífilis y finalmente en un alto porcentaje de las muestras pueden dar resultados falsos positivos. (Cecmed. 2012 y Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A, 2016)

III.1.1 Principales causas de falsos biológicos positivos de las pruebas no treponémicas

Todas las pruebas no treponémicas pueden presentar fenómenos de prozona - falsos negativos - cuando las muestras son fuertemente reactivas, por lo que es conveniente titularlas siempre. Esto es especialmente cierto cuando la prueba se realiza con muestra no diluida y con un procedimiento incorrecto (como dispensar el antígeno sobre la muestra no extendida en el círculo de reacción). La temperatura de los reactivos es igualmente importante en relación con la sensibilidad. También puede obtenerse un resultado negativo, en las fases muy tempranas del período primario, incluso cuando la visualización de las treponemas es positiva y los falsos positivos no superan, por lo general, los títulos de 4 y pueden ser transitorios o permanentes, según persistan en seis meses o más, respectivamente. Las muestras hemolizadas o lipémicas pueden producir también este tipo de resultado. La prueba RPR tiende a dar títulos más elevados que la prueba VDRL. Cuando se emplean para estudiar poblaciones, todos los sueros reactivos deberán confirmarse con una prueba treponémica. (Fuentes A., 2006)

El título de dichas reacciones es generalmente bajo, aunque en algunas ocasiones puede ser elevado; en consecuencia, el título de anticuerpos no puede utilizarse para diferenciar una reacción positiva falsa y la sífilis. La incidencia de reacciones positivas falsas depende de la prueba utilizada y de la población estudiada. Son diversas las enfermedades infecciosas y no infecciosas que originan este tipo de resultado. Sin embargo, en la actualidad su frecuencia ha disminuido, probablemente como resultado del empleo de nuevos antígenos purificados del tipo cardiolipina-lecitina-colesterol. (Ezquer MR., et al.2014)

Se han descrito las reacciones agudas positivas falsas en relación con casos de enfermedades infecciosas, enfermedades no infecciosas y mujeres embarazadas, sin embargo, los resultados falsos positivos pueden ser consecuencia también de errores técnicos, por una mala recolecta, marcaje y reporte de la muestra, así como por la posibilidad de que algunos pacientes normalmente presentan un exceso de reaginas. En tales casos las pruebas específicas serán negativas. Es de interés destacar

también que los pacientes con otras treponematosis producen igual respuesta serológica a la sífilis. (Koskenvuo M et al. 1989)

Se han descrito, además, reacciones positivas falsas a pruebas no treponémicas en individuos aparentemente normales. Estos individuos deben ser estudiados con la máxima atención para descartar la posibilidad de que presenten una enfermedad importante, y deben ser vigilados durante varios años. Se plantea que la gran mayoría de los sueros con resultados positivos falsos tienen un título de anticuerpos inferior o igual a 4. Para excluir los resultados positivos falsos de las pruebas no treponémicas, todos los sueros con resultados positivos en una prueba no treponémica deben someterse a una prueba treponémica para confirmar el resultado. (Madigan T.,2012)

III.2 Pruebas treponémicas

Estas pruebas utilizan *T. pallidum* como antígeno para detectar anticuerpos contra los componentes celulares del microorganismo y debido a su mayor especificidad, a que son costosas y tienen una tecnología compleja, se utilizan para confirmar los resultados obtenidos en las pruebas no treponémicas. (Estrada S. 2008). A diferencia de las pruebas no treponémicas, que muestran una declinación en los títulos o se convierten en no reactivas con el tratamiento efectivo, las treponémicas se mantienen reactivas durante años o de por vida. (Carrada T., 2003)

Hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA/MHA-Tp)

Entre las pruebas de hemaglutinación para la detección de anticuerpos frente a *T. pallidum* se encuentra la TPHA, donde la presencia de anticuerpos se pone de manifiesto mediante la macroaglutinación de hematíes sensibilizados con dicho microorganismo. La MHA-Tp es una técnica cuyas fuentes de error se asocian con el uso de placas polvorientas o sucias, errores en el pipeteo y vibraciones en el laboratorio. Es una prueba sensible, pero menos específica que la inmunofluorescencia indirecta (FTA-Abs). Ambas son más baratas y sencillas que otras pruebas treponémicas, y pueden aplicarse a un elevado número de muestras. (Carrada T., 2003 y Sojo DJ et al. 2014)

Western blot:

El Western blot en el diagnóstico de sífilis es considerado como una alternativa para sustituir la FTA-Abs o TPHA en la confirmación del diagnóstico serológico de la sífilis. Es utilizado en la identificación de antígenos de *T. pallidum*, reconocidos por IgG o IgM, y con frecuencia se emplea en el diagnóstico de la sífilis congénita. (Larsen SA, Norris SJ y Pope V., 1999)

III.2.1 Principales causas de falsos biológicos positivos de las pruebas treponémicas.

A diferencia de las pruebas no treponémicas, se considera que las pruebas treponémicas son más específicas. Sin embargo, en raros casos se han registrado resultados positivos falsos en las pruebas treponémicas, que pueden ser pasajeros y de causa desconocida o pueden asociarse a conectivopatías. (Madigan T.,2012)

La probabilidad de una reacción falsamente positiva biológica depende de las circunstancias subyacentes. Por ejemplo, puede haber reacciones falsamente positivas, agudas o transitorias, en pruebas reagínicas o treponémicas siempre que haya un estímulo inmunitario intenso (infección bacteriana o vírica aguda, vacunación, abuso de drogas intravenosas, infección por VIH no tratada). Se producen reacciones positivas que persisten durante meses cuando hay abuso de drogas por vía parenteral de forma continua, en enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo (especialmente lupus eritematoso sistémico). (Mandell GL, Douglas RD, Bennett JE 2011)

Ambas pruebas, por separado, pueden producir falsos positivos, por lo que el valor predictivo positivo individual (VPP) de cada una de ellas se ve incrementado cuando se realizan conjuntamente. Por todo ello se recomienda realizar los dos tipos de pruebas a todos los sueros que se remitan para realizar el diagnóstico serológico.

IV. *Materiales y métodos*

IV.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas de IPK (LNRE-IPK), en el que se analizaron sueros positivos a diferentes entidades infecciosas y no infecciosas en el periodo comprendido desde agosto de 2016 hasta abril de 2017.

IV.2 Marco de la investigación

El LNRE-IPK se ubica en el Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología con sede en el IPK, nombrado por el Ministerio de Economía y Planificación a solicitud del Ministerio de Salud Pública (Anexo 1); donde se cumple con los requisitos (en proceso de certificación) de las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico (BPLC) según la Regulación No. 3/2009 del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), puesta en vigor a partir del 1º de enero de 2010 mediante la Resolución No. 82/2009 del Director del CECMED.

IV.3 Muestra de estudio

En la primera parte del trabajo se estudiaron 360 sueros de pacientes con resultados positivos a otros agentes infecciosos, conservados a -20°C en los Laboratorios Nacionales de Referencia como parte de las colecciones de sueros positivos (confirmados por pruebas convencionales y de referencia específicas):

- Leptospirosis humana (n=50)
- Brucelosis humana (n=50)
- Lepra (n=50)
- Hepatitis B (n=50)
- Hepatitis C (n=50)
- Epstein barr (n=15)
- Citomegalovirus (n=50)
- Dengue (n=50)

En la segunda fase de la investigación se contó con 51 sueros de individuos con enfermedades no infecciosas, de ellos 17 con artritis reumatoide y 34 con otras colagenosis, gentilmente donados por el Instituto Nacional de Hematología e Inmunología, muestras que formaban parte de las colecciones de sueros de dicho instituto y que estaban conservadas a -20°C.

IV.4 Procedimientos de las pruebas serológicas

Pruebas no treponémicas:

Las pruebas no treponémicas utilizadas fueron VDRL y RPR comercializadas por Centis Diagnósticos, Cuba. Las mismas se realizaron a todas las muestras de sueros según instrucciones del fabricante y siguiendo el procedimiento normalizado de operación (PNO) del LNRE-IPK (PNO LNRE-07 “Diagnóstico serológico de la sífilis venérea en adultos y recién nacidos”).

Prueba treponémica:

A las muestras que resultaron débiles reactivas o reactivas (independientemente del título) se realizó la prueba confirmatoria o treponémica TPHA (Centis, Cuba) según instrucciones del fabricante y el PNO LNRE-07 del LNRE-IPK.

Prueba de Western blot-IgG

Se realizó a todas las muestras de sueros con resultados positivos por TPHA. Para ello se empleó el estuche Western blot-IgG INNO-LIA Syphilis score (Fujirebio Europa N.V, Bélgica).

IV.5 Definición de resultado falso positivo por prueba no treponémica (VDRL o RPR):

Se consideró que una muestra de suero presentaba un resultado falso positivo por VDRL o RPR cuando se obtuvo:

- Resultado reactivo por VDRL o RPR, independientemente del título, y resultado negativo por TPHA.
- Resultado reactivo por VDRL o RPR, positivo por TPHA y negativo por Western blot-IgG.

IV.6 Definición de resultado falso positivo por prueba treponémica (TPHA):

- Resultado positivo por TPHA y negativo por Western blot-IgG.

IV.7 Análisis estadístico

Los resultados de la investigación se introdujeron en una Base de Datos diseñada al efecto mediante el empleo del programa Excel (Microsoft Office).

Para el análisis de los mismos se emplearon medidas de Estadística Descriptiva (frecuencias absolutas y porcentajes) y de tendencia central (media, moda, mediana).

Se calcularon los porcentajes de los resultados falsos positivos por VDRL y RPR según las causas estudiadas. Se determinó el rango de los títulos de las muestras que resultaron falsas positivas por ambas pruebas.

Se determinó la coincidencia de los resultados entre VDRL y RPR a partir de la comparación de proporciones y coeficiente de Kappa utilizando el paquete estadístico Epidat v3.1. Además, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la correlación entre los títulos por RPR y VDRL.

IV. 8 Consideraciones éticas de la investigación

El Protocolo de investigación fue revisado y aprobado por la Comisión Científica Especializada de Microbiología y el Comité de Ética Institucional (código: CEI-IPK 52-16).

Se cumplieron las medidas de bioseguridad establecidas para el trabajo, la manipulación de muestras según los niveles de riesgo establecidos por la Comisión Nacional de Seguridad Biológica en la Resolución 38/2006.

Toda la información se conservó con carácter confidencial. El equipo de investigación solo conoció el código de identificación de las muestras dados por los laboratorios de procedencia y no la identidad de los individuos. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron utilizados por el equipo de investigación con fines científicos (no está incluido el personal que labora en los laboratorios que aportaron las muestras).

Las muestras utilizadas para el estudio procedían de las colecciones de sueros de los laboratorios a los que fueron enviadas originalmente para confirmar su diagnóstico.

La positividad a sífilis (VDRL/RPR reactivo, TPHA positiva y Western blot-IgG positivo) no fue informada a los laboratorios de origen, ni individualmente a los pacientes. Los

resultados no condujeron a cambios en las conductas médicas; la sífilis se caracteriza clínicamente por lesiones en piel, altamente infecciosas pero limitadas en el tiempo (sífilis primaria y secundaria) por lo que el equipo asumió que la coinfección en estos pacientes debe haber sido diagnosticada y tratada previamente.

Se solicitaron cartas de autorización para el uso de sueros de los laboratorios e instituciones incluidos en la investigación (Anexo 2).

Toda la información relacionada con la investigación se encuentra en formato electrónico, conservada y protegida en el LNRE-IPK, donde se realizaron copias (salvas) de la información, según las normas de seguridad informática.

v. *Resultados y discusión*

Las pruebas no treponémicas VDRL y RPR son empleadas ampliamente para la pesquisa de sífilis, según el algoritmo convencional orientado por la OMS. Como ya se ha mencionado la principal desventaja de estas es la ocurrencia de resultados falsos positivos en individuos con diversas enfermedades infecciosas y no infecciosas. Para esta investigación se seleccionó un grupo de muestras procedentes de pacientes con diferentes enfermedades, que representan en parte problemas de salud en Cuba y otros países.

El estudio por VDRL y RPR de las muestras de sueros positivas a las diferentes enfermedades infecciosas y no infecciosas engendró los resultados que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de las pruebas VDRL y RPR en las muestras de sueros de pacientes con enfermedades infecciosas y no infecciosas.

Causa de la enfermedad	VDRL		RPR	
	No. muestras reactivas	%	No. muestras reactivas	%
Infecciosa (n=365)	55	15,0	72	19,7
No infecciosa (n=51)	16	31,4	3	5,8
Total (n=416)	71	17,0	75	18,0

Como se aprecia, en las muestras de pacientes con enfermedades infecciosas el porcentaje de reactividad por RPR fue ligeramente superior al obtenido por VDRL, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,1183$) entre ellos. Sin embargo, el porcentaje de muestras de pacientes con enfermedades no infecciosas con resultados reactivos por VDRL es marcadamente mayor que por RPR, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0023$). Se debe tener en cuenta que el tamaño de la muestra para este grupo fue pequeño; no obstante, en la literatura revisada no existen

antecedentes sobre este hallazgo. Se sugiere explorar esta diferencia entre VDRL y RPR en un número mayor de muestras de pacientes con enfermedades no infecciosas.

En la tabla 2 se muestran las frecuencias de resultados falsos positivos por las pruebas no treponémicas al aplicar la TPHA a las muestras reactivas por VDRL y RPR, y el Western blot-IgG a las que resultaron positivas también por TPHA. Los valores de frecuencia de resultados falsos positivos obtenidos para cada prueba en general fueron similares; sin embargo, para VDRL las enfermedades no infecciosas fueron la causa principal y para RPR las infecciosas.

Tabla 2. Frecuencia de resultados falsos positivos por VDRL y RPR en las muestras estudiadas.

Causa de la enfermedad	VDRL				RPR			
	No. muestras reactivas	TPHA (-)	TPHA (+) WB-IgG (-)	% de falsos positivos	No. muestras reactivas	TPHA (-)	TPHA (+) WB-IgG (-)	% de falsos positivos
Infecciosa (n=365)	55	37	5	11,5 (42/365)	72	54	5	16,2 (59/365)
No infecciosa (n=51)	16	15	0	29,4 (15/51)	3	3	0	5,8 (3/51)
Total (n=416)	71	52	5	13,7 (57/416)	75	57	5	14,9 (62/416)

Un resultado a resaltar es que prácticamente todas las muestras reactivas por VDRL (15/16) y RPR (3/3) procedentes de pacientes con enfermedades no infecciosas resultaron falsas positivas al confirmarlas con las pruebas treponémicas o específicas.

Es importante mencionar que, para 30 muestras de sueros, tanto por VDRL como RPR se obtuvieron resultados falsos positivos; en cambio, en otras 32 muestras solo se presentaron falsos positivos por RPR y en 27 solo por VDRL. Esta discrepancia total entre los resultados por VDRL y RPR es similar a la encontrada en un estudio realizado en el Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas, en el que se compararon los resultados obtenidos por VDRL y RPR al aplicarlas de forma paralela a la pesquisa de sífilis; en la mencionada investigación se obtuvo que el 15,1% (29/192) de las muestras

tenían resultados discrepantes entre VDRL y RPR, de ellas 42,8% (6/14) resultaron falsas positivas exclusivamente por VDRL y 53,3% (8/15) por RPR, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($p=0,8475$) (Rodríguez, 2010).

El análisis estadístico de la asociación entre los resultados falsos positivos y la procedencia de las muestras (infecciosa y no infecciosa) se presenta en la tabla 3. Los valores de riesgo relativo (RR) demuestran que las muestras de pacientes con enfermedades no infecciosas son 3,20 veces más probables a presentar resultados falsos positivos en el VDRL, mientras que las de pacientes con enfermedades infecciosas son 3,08 veces más propensas a este tipo de resultado por RPR, aunque según el valor mínimo del intervalo de confianza (inferior a 1) puede existir un porcentaje de muestras de pacientes con enfermedades no infecciosas con resultados falsos positivos también. Todo ello corrobora, sobre bases estadísticas, los resultados de la presente investigación.

Tabla 3. Asociación estadística entre resultados falsos positivos por cada prueba y la procedencia de las muestras.

Procedencia de las muestras	VDRL			RPR		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	P
Infecciosa	0,31	0,15-0,61	0,00	3,08	0,92-10,23	0,05
No infecciosa	3,20	1,61-6,34	0,00	0,32	0,09-1,07	0,05

No existe en la literatura revisada información sobre la frecuencia o asociación estadística de resultados falsos positivos en las pruebas no treponémicas en muestras de sueros de pacientes con enfermedades infecciosas y no infecciosas de modo independiente.

La diferencia encontrada entre los resultados por VDRL y RPR podría estar dada por factores intrínsecos o extrínsecos a las pruebas.

Entre los intrínsecos se pueden señalar:

- la composición química de los antígenos empleados: tanto el antígeno de VDRL como RPR está compuesto de cardiolipina, lecitina y colesterol, pero en proporciones diferentes (en RPR 10 veces más diluidos respecto a VDRL), además el antígeno de RPR contiene las partículas de carbón que facilitan la visualización de la reacción. Estas diferencias podrían conducir a variaciones en los resultados.

- calidad y fecha de caducidad de los reactivos: los lotes de cada diagnosticador utilizado se encontraban en fecha de vida útil y fueron controlados con los sueros controles positivo y negativo de los estuches, así como con sueros controles internos (sueros humanos con diferentes grados de reactividad conservados en el laboratorio).
- calidad de las muestras: las muestras utilizadas no estaban hemolisadas, lipémicas o contaminadas y se procesaron de forma paralela bajo las mismas condiciones de laboratorio.
- lectura de las pruebas: la lectura de ambas pruebas es subjetiva y en ocasiones se pueden presentar dificultades en analistas poco entrenados para diferenciar una muestra “no reactiva” de una “débil reactiva”. La autora de esta investigación recibió entrenamiento previo y evaluación satisfactoria por parte del personal del laboratorio. Ante muestras con resultados dudosos se solicitó la participación de otro miembro del equipo de investigación con experiencia en la lectura de las pruebas.
- sensibilidades analíticas de las pruebas: las sensibilidades diagnósticas de VDRL y RPR, independientemente del fabricante son similares, aunque ligeramente superiores a favor de la RPR (Larsen et al., 1995; Unemo et al., 2013); se describe además que los títulos por RPR son levemente mayores a los del VDRL para una misma muestra (CDC, 2015), lo que podría estar dado por diferencias en las sensibilidades analíticas de las mismas, siendo probablemente la RPR más sensible. Esto permite plantear la hipótesis de que en pacientes con enfermedades no infecciosas la producción de reagentes sea mayor y por ello el VDRL siendo menos sensible logra detectarlas, mientras que en los pacientes con enfermedades infecciosas hay menor producción de reagentes, las que pueden ser detectadas por el RPR que tiene mayor sensibilidad analítica.

Y entre los factores extrínsecos se pueden mencionar:

- condiciones ambientales del laboratorio: ambas pruebas se realizaron en el mismo laboratorio y bajo las mismas condiciones de temperatura (23-24°C) para reactivos, muestras y local.

- calibración de equipos y micropipetas: la velocidad (rpm) del agitador orbital se controló manualmente dada la ausencia de tacómetros, y las micropipetas estaban certificadas por una institución externa.
- analista que realizó los ensayos: ambas pruebas fueron realizadas por la misma persona capacitada previamente.

Teniendo en cuenta los factores anteriormente mencionados y los resultados obtenidos previamente en el laboratorio, se considera que la variación entre los resultados debe estar dada fundamentalmente por la diferencia entre las composiciones químicas de los antígenos y sus respectivas sensibilidades analíticas. En la literatura revisada no se señala nada al respecto.

En la Figura1.se presentan los resultados de la investigación según las enfermedades estudiadas de forma individual.

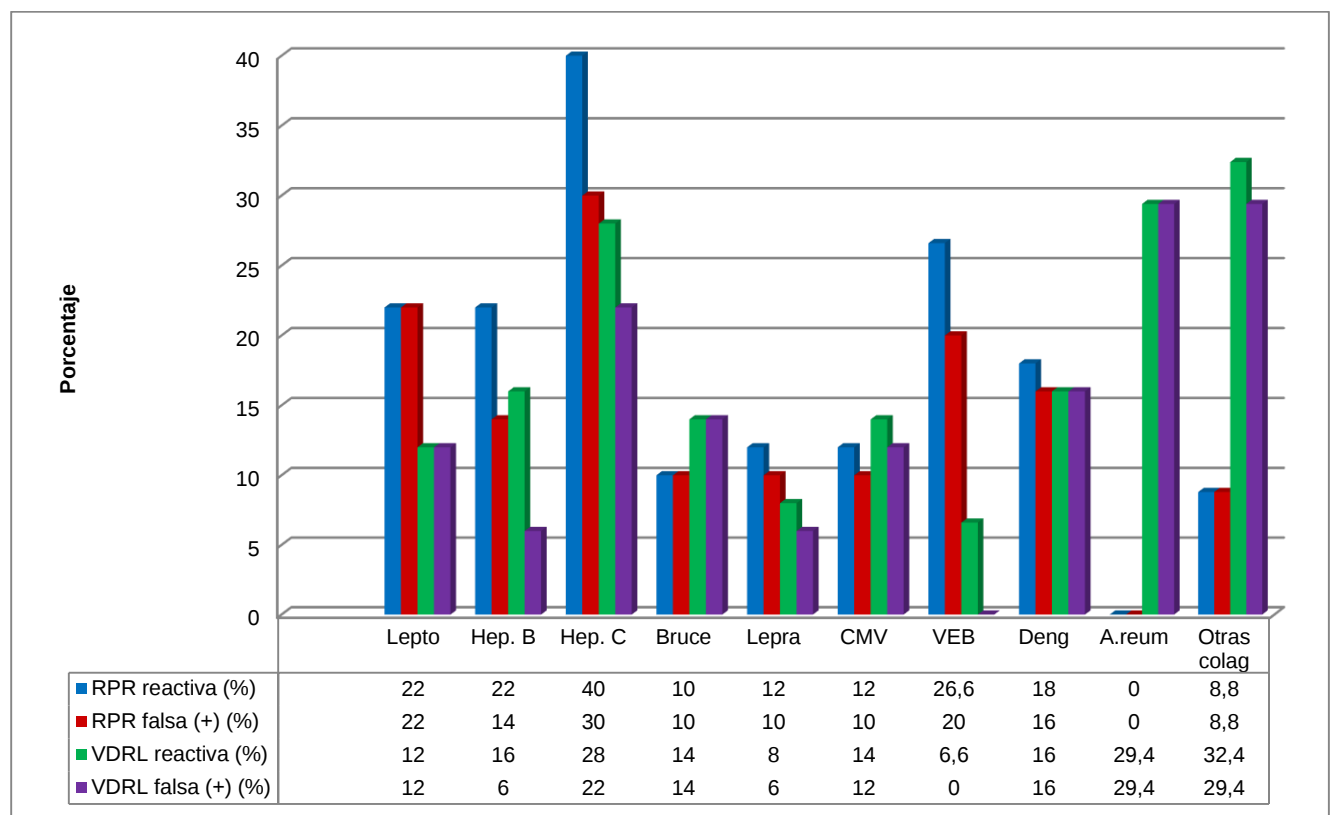


Figura 1. Porcentajes de reactividad y resultados falsos positivos por VDRL y RPR en las muestras estudiadas según enfermedad.

Los resultados falsos positivos por VDRL y RPR se presentaron en todos los grupos de muestras de sueros, lo que avala que estas entidades infecciosas y no infecciosas provocan la síntesis de anticuerpos reagínicos o antifosfolípidos, pero se constata que no constituyen necesariamente una condición para tal fenómeno ya que para determinadas enfermedades la totalidad de las muestras no ofrecieron este tipo de respuesta. La mayor contribución a resultados falsos positivos a ambas pruebas se encontró en las muestras de pacientes con anticuerpos a hepatitis C, virus de Epstein Barr, leptospirosis y hepatitis B, y particularmente las de otras colagenosis y artritis reumatoide para VDRL. Se conoce que los anticuerpos tipo factor reumatoideo pueden ser generados durante múltiples infecciones como lepra, citomegalovirus, hepatitis, además de endocarditis infectiva, tuberculosis, tripanosomiasis, mononucleosis infecciosas, influenza, etc. (Woods, 2013), por lo que la producción de anticuerpos antifosfolípidos o reaginas puede deberse también a la presencia de estas infecciones.

El estudio individual de las diferentes enfermedades infecciosas y no infecciosas como causas de resultados falsos positivos en las pruebas no treponémicas es escaso, lo que limita la comparación de los resultados encontrados en la presente investigación con otros. No obstante, se puede plantear que los porcentajes de este tipo de resultado son variables en dependencia de la prueba utilizada y la población estudiada (Larsen et al., 1995); por ejemplo: la frecuencia de falsos positivos en este trabajo superan los reportados por Augenbraun et al. al describir la prevalencia de los mismos en una muestra de mujeres seropositivas al virus de la hepatitis C, quienes informan 4% (55/1256) de falsos positivos por RPR, y al estratificar la muestra en estudio atendiendo a las que estaban infectadas por el VIH y usaban drogas intravenosas, la frecuencia se incrementó al 6% (Augenbraun et al., 2010). De igual manera, Zhu et al. reportaron 1,1% (30/2656) de resultados falsos positivos por RPR en pacientes positivos al virus de la hepatitis C (Zhu et al., 2011).

Es conocido que las reacciones falsas positivas en las pruebas no treponémicas pueden ser divididas en dos grupos: aquellas que son reconocidas como agudas por tener una duración de hasta seis meses y las crónicas que persisten por más de seis meses. Las reacciones falsas positivas agudas han sido asociadas con hepatitis, mononucleosis infecciosa, neumonía viral, varicela, sarampión, malaria, inmunizaciones, embarazo, errores técnicos y de laboratorio, mientras que las crónicas se relacionan con las

enfermedades del tejido conectivo, las asociadas con anormalidades en las inmunoglobulinas, las malignas (o cancerígenas), la adicción a narcóticos y la lepra. Las reacciones falsas positivas crónicas son más comunes en mujeres (Larsen et al., 1995). En estudios futuros se deberá incluir el estudio de muestras de pacientes con otras enfermedades infecciosas y no infecciosas de interés, así como explorar la frecuencia de resultados falsos positivos según sexo.

Como ya ha sido mencionado las pruebas VDRL y RPR detectan la respuesta de anticuerpos que produce el sistema inmune frente a los fosfolípidos que se liberan de las mitocondrias producto del daño celular, y en el caso particular de la infección por *T. pallidum* a los de su propia estructura; por lo que sería de interés diseñar nuevas investigaciones para profundizar en el conocimiento sobre la inmunopatobiología de las infecciones causadas por los agentes seleccionados para este trabajo; dilucidar el grado del daño celular que ocasionan, en aras de comparar con la infección treponémica; saber qué ocurre con el metabolismo de los fosfolípidos en el hospedero durante el desarrollo de las enfermedades infecciosas y no infecciosas; así como la exposición de lípidos que podrían constituir los promotores para la producción de anticuerpos.

Un hallazgo interesante de esta investigación fue la obtención de resultados falsos positivos en la prueba treponémica TPHA y la identificación de sus posibles causas. En cinco de las muestras reactivas por VDRL o RPR que resultaron positivas por TPHA, el Western blot-IgG resultó negativo, prueba treponémica altamente sensible y específica, por lo que las reactividades encontradas en las pruebas serológicas convencionales no se deben a la infección por *T. pallidum*.

Las muestras con TPHA falsa positiva provenían de pacientes con hepatitis C (n=3), leptospirosis (n=1) y brucelosis (n=1), todas de naturaleza infecciosa. En esta investigación no fue posible semicuantificar los niveles de anticuerpos por TPHA al no disponer de volúmenes suficientes de las muestras, lo que hubiese permitido evaluarlos.

Es conocido que en las pruebas treponémicas se pueden presentar resultados falsos positivos ocasionales pero sus causas no están bien dilucidadas; generalmente se reportan, a diferencia de los resultados encontrados en esta investigación, causas no infecciosas como las enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y

enfermedad reumatoidea), y para eliminarlas se sugiere el tratamiento del suero con ADN de timo de ternero para remover los anticuerpos anti-ADN (Larsen et al., 1995; Maple et al., 2010). También se señala como causa la infección por otras espiroquetas como *Borrelia burgdorferi* (Maple et al., 2010; Janier et al., 2014). Se debe destacar que una de las muestras falsas positivas correspondió a un paciente infectado con leptospirosis, enfermedad causada por leptospiras patógenas, grupo ubicado entre las espiroquetas. Este tipo de resultado es más frecuente en FTA-ABS que en TPHA y TPPA, dada la evaluación visual de las reacciones (Janier et al., 2014) y por ello se sugiere la absorción con treponema de Reiter (no patógeno) (Larsen et al., 1995).

Por lo general, la ocurrencia de resultados falsos positivos por TPHA en personas sanas es rara (1%) y se han reportado resultados dudosos o inconclusos en pacientes con mononucleosis infecciosa, especialmente cuando existe un nivel de anticuerpos heterófilos elevado. Se presume que los resultados falsos positivos también se presentan en adictos a las drogas, pacientes con enfermedades del colágeno y lepra. En algunos casos los resultados son difíciles de evaluar porque la sífilis puede coexistir con estas otras enfermedades (Larsen et al., 1995).

Las principales fuentes de error al realizar la TPHA que pueden alterar los resultados son el uso de placas no recomendadas o sucias, errores en el pipeteo y las vibraciones en el laboratorio (Larsen et al., 1995).

En otras 15 muestras de sueros de pacientes con enfermedades infecciosas (5 hepatitis C, 5 hepatitis B, 2 CMV, 1 lepra y 1 EBV) y una de enfermedad no infecciosa (otra colagenosis) se confirmó la presencia de anticuerpos contra la infección treponémica al resultar positivas las pruebas utilizadas (VDRL o RPR/TPHA/Western blot-IgG). Ello podría estar dado por una sífilis anterior y tratada recientemente, donde aún persisten los títulos de anticuerpos no treponémicos después del tratamiento o a una posible coinfección.

Se plantea que cuando dos pruebas treponémicas (Ej. FTA-ABS y TPHA) son positivas existe una alta probabilidad (95%) de que la muestra provenga de un paciente que tiene o ha tenido sífilis, pero para la decisión final se requiere de la evaluación clínica (Larsen et al., 1995; Janier et al., 2014).

Se debe tener presente que la sífilis cursa por diferentes estadios clínicos, entre los que se encuentra la sífilis latente, durante la cual el paciente es asintomático y solo se diagnostica a través de las pruebas serológicas y el cuestionamiento sobre antecedentes clínicos y epidemiológicos, durante esta etapa la infección no es transmitida a través del contacto directo o sexual, solo a través de donaciones de sangre, y en Cuba la pesquisa de sífilis en donantes es obligatoria, por lo que estos posibles casos no contribuirán a la transmisión, aunque parte de ellos pueden permanecer enfermos y avanzar a estadios tardíos o terciarios. En cambio, de tratarse de pacientes en etapas tempranas de la enfermedad (primaria o secundaria) la presencia de lesiones ulceradas genitales o extragenitales, así como las lesiones en piel deben haber sido examinadas durante la atención médica que conllevó al diagnóstico de las enfermedades infecciosas y no infecciosas seleccionadas para este trabajo.

Los títulos de anticuerpos por VDRL o RPR en estas muestras de sueros fueron predominantemente (13/15) iguales o inferiores a 8.

La comparación de los resultados obtenidos por VDRL y RPR en las muestras estudiadas se muestra en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Comparación de los resultados por VDRL y RPR en las muestras estudiadas

		VDRL		
		No reactiva	Reactiva	Total
RPR	No reactiva	310	31	341
	Reactiva	35	40	75
	Total	345	71	416

Tabla 5. Correlación entre los títulos de anticuerpos reagínicos obtenidos por VDRL y RPR en las muestras de sueros estudiados.

		VDRL							
		NR	DR	1	2	4	8	64	Total
RPR	NR	310	16	5	8	1	1		341
	DR	23	14						37
	2	10	4	3	2				19
	4	2	6	2	1				11
	8		2			2	1		5
	32					1			1
	128							1	1
	256							1	1
	Total	345	42	10	11	4	2	2	416

Coeficiente de correlación de Pearson = 0,936 (p=0,0000)

La coincidencia de los resultados entre ambas pruebas fue de 84,1% (350/416). El coeficiente de Kappa calculado fue de 0,4518 (IC 95%: 0,3400-0,5636), por lo que el grado de acuerdo se considera aceptable. Además, ello se apoya en que el coeficiente de correlación de Pearson muestra un valor cercano a 1.

Los valores de reactividad fueron idénticos por ambas pruebas en el 78,6% (327/416) de las muestras, aunque es conocido que no se pueden comparar directamente los resultados cuantitativos entre ellas porque, como ya se mencionó anteriormente, los títulos por RPR son ligeramente más altos que por VDRL (CDC, 2015), tal y como se obtuvo en esta investigación (ver tabla 5). Ello es la razón por la que el seguimiento serológico o evaluación de la eficacia del tratamiento en el paciente se debe realizar siempre con la misma prueba que se realizó el diagnóstico inicial, en aras de observar la disminución del nivel de anticuerpos en dos títulos o más (Larsen et al., 1995).

Estos resultados se corresponden con los encontrados en el estudio previo realizado en el Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas, al comparar los resultados obtenidos por VDRL y RPR en la pesquisa de sífilis. Dicho estudio reflejó una coincidencia de 84,9% (163/192) con un valor de Kappa de 0,6887 (IC 95%: 0,5845-0,7929) y niveles iguales de reactividad en el 64,6% (124/192) de las muestras (Rodríguez, 2010).

Los niveles de anticuerpos interpretados como resultados falsos positivos por VDRL se encontraban entre débiles reactivos y 8, mientras que por RPR ocurrió igual solo que para una muestra alcanzó el valor de 32. En la tabla 6 se resumen las frecuencias de los títulos de las muestras con resultados falsos positivos y su procedencia.

Tabla 6. Frecuencia absoluta de los títulos de las muestras con resultados falsos positivos por VDRL y RPR y su procedencia.

		DR	1	2	4	8	16	32	Total
VDRL	Frecuencia absoluta	35	10	8	3	1	0	0	57
	Procedencia	Lepto	Lepto	-	Lepto	-	-	-	
		HepC	HepC	HepC	HepC	-	-	-	
		HepB	-	-	-	-	-	-	
		Lepra	-	-	Lepra	-	-	-	
		Bruc	Bruc	Bruc	-	-	-	-	
		CMV	-	-	-	-	-	-	
		Den	Den	-	-	-	-	-	
		FR	-	FR	-	FR	-	-	
		Ocol	Ocol	Ocol	-	-	-	-	
RPR	Frecuencia absoluta	34	0	17	8	2	0	1	62
	Procedencia	Lepto	-	Lepto	Lepto	-	-	Lepto	
		HepC	-	HepC	HepC	HepC	-	-	
		HepB	-	HepB	-	-	-	-	
		Lepra	-	-	-	-	-	-	
		CMV	-	-	-	-	-	-	
		Den	-	Den	Den	-	-	-	
		EBV	-	-	-	-	-	-	
		Ocol	-	Ocol	-	-	-	-	
		-	-	Bruc	Bruc	-	-	-	

Legenda: Lepto, leptospirosis; HepC, hepatitis C; HepB, hepatitis B; Bruc, brucelosis; CMV, citomegalovirus; Den, dengue; EBV, virus de Epstein Bar; FR, factor reumatoide; Ocol, otras colagenosis.

Como se aprecia en la tabla anterior los resultados falsos positivos se presentan mayormente con títulos iguales o inferiores a 4, tal y como se reporta en la literatura (Larsen et al., 1995; Janier et al., 2014). La leptospirosis, hepatitis C y la artritis reumatoide son las causas que produjeron resultados falsos positivos con niveles superiores a 4, precisamente estas condiciones han prevalecido en Cuba como las principales causas de resultados falsos positivos (Rodríguez et al., 2006).

Al determinar la moda de los títulos falsos positivos para ambas pruebas se obtuvo que era débil reactivo y como media geométrica 1, lo que avala que realmente los niveles de reactividad son bajos cuando no se trata de una infección por *T. pallidum*, aunque el grado

de reactividad no se puede utilizar para diferenciar un falso biológico positivo de un caso de sífilis (Nayak & Achariya, 2012; Rodríguez et al., 2015).

Estos resultados se corresponden con los reportados por Rodríguez et al. al mostrar los resultados de la aplicación de la TPHA en la confirmación serológica de sífilis en embarazadas y puérperas en Cuba, quienes encontraron que los títulos de los resultados falsos positivos por VDRL/RPR (utilizando diagnosticadores del mismo fabricante, Centis), fluctuaban desde débiles reactivos hasta 64, aunque los títulos iguales o superiores a 8 eran puntuales, y todas las medidas de tendencia central calculadas (media geométrica, moda y mediana) se correspondían al título de 1 (Rodríguez et al., 2013).

De igual manera, Maves et al. al evaluar falsos biológicos positivos por RPR en pacientes con malaria aguda reportan como rango de títulos de 1 a 16 (Maves et al., 2014). Por su parte, Quattordio en una población heterogénea informa títulos iguales o inferiores a 8, excepto para una muestra con valor de 32 al emplear IFI y un ELISA recombinante como pruebas confirmatorias del VDRL (Quattordio et al., 2004).

Los resultados de la presente investigación demuestran que los pacientes con enfermedades infecciosas y no infecciosas, como las estudiadas aquí, pueden presentar reacciones falsas positivas en las pruebas no treponémicas VDRL y RPR utilizadas habitualmente en la pesquisa de sífilis cuando se hace uso del algoritmo convencional. Ello resalta una vez más la necesidad de contar con algoritmos diagnósticos que utilicen la combinación de pruebas no treponémicas y treponémicas, para lograr la confirmación de casos y así evitar tratamientos y afectaciones psicológicas innecesarios (CDC, 2015).

El algoritmo inverso es el recomendado para evitar los falsos biológicos positivos en las pruebas no treponémicas ya que se pesquisa con una prueba treponémica (generalmente pruebas rápidas, ensayos inmunoenzimáticos o ensayos de quimioluminiscencia), las que resultan habitualmente negativas en estos casos. Este algoritmo se recomienda fundamentalmente en países desarrollados donde la prevalencia de la enfermedad es baja (Unemo et al., 2013). Las pruebas inmunoenzimáticas y de quimioluminiscencia se recomiendan para laboratorios en los que se procesa gran cantidad de muestras (hospitales grandes y bancos de sangre) por la facilidad de automatización mientras que las pruebas rápidas en el sitio de atención al paciente (Tong et al., 2014). La desventaja

principal de esta secuencia diagnóstica es que las pruebas treponémicas utilizadas para la pesquisa pueden resultar positivas tanto en pacientes con sífilis activa como en pacientes que ya padecieron la enfermedad y fueron tratados exitosamente (Tong et al., 2014; Singh et al., 2015).

En Cuba se ha demostrado también la utilidad del algoritmo inverso al utilizar las pruebas rápidas treponémicas en la pesquisa de sífilis en grupos vulnerables como los hombres que tienen sexo con hombres y pacientes seropositivos al VIH, en los que las tasas de sífilis son más altas históricamente (Morales, 2017).

Es importante concientizar al personal de salud sobre los resultados obtenidos en este trabajo, porque ante la positividad de una muestra de suero de un determinado paciente en una prueba no treponémica y su negatividad en una prueba treponémica, con o sin manifestaciones clínicas y antecedentes epidemiológicos de sífilis, se debe evaluar la presencia de otra enfermedad infecciosa o no infecciosa.

VI. *Conclusiones*

1. Las frecuencias de resultados falsos positivos en las pruebas no treponémicas (VDRL/RPR) en las muestras de pacientes con enfermedades no infecciosas y otras infecciosas, diferentes a sífilis, apuntan a que estas no son una condición para obtener falsos biológicos positivos en la pesquisa de sífilis.
2. Se corrobora que los títulos de anticuerpos reagínicos correspondientes a resultados falsos positivos son mayormente inferiores a 8, aunque pueden alcanzar valores superiores, por ello se debe contar con la información clínica y epidemiológica para la interpretación de los mismos.

VII. *Recomendaciones*

1. Completar el estudio con un número mayor de muestras de enfermedades no infecciosas e incluir otras de enfermedades infecciosas de interés por su incidencia.
2. Comparar la inmunopatobiología de las enfermedades infecciosas y no infecciosas estudiadas con la de la infección treponémica para explicar los diferentes niveles de anticuerpos reagínicos encontrados.

Referencias bibliográficas

- 1- ÁLVAREZ EL. VALIDACIÓN DEL SISTEMA MICRO ELISA ANTI-TMPA, NOVEDOSO MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA SÍFILIS [TESIS MAESTRÍA]. CIUDAD DE LA HABANA: INSTITUTO PEDRO KOURI; 1998
- 2- ÁLVAREZ SR. MEDICINA GENERAL INTEGRAL. VOLUMEN III. PRINCIPALES AFECCIONES EN LOS CONTEXTOS FAMILIAR Y SOCIAL. LA HABANA: ED. CIENCIAS MÉDICAS; 2008 P. 341
- 3- American Sexual Health Association A. Sífilis, HSH: Hoja informativa de los CDC. ASHA. 2015; 24(7) [Citado 13 jun 2015] Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/spanish/sifilis/stdfact-msm-syphiliss.htm>).
- 4- Augenbraun M, French A, Glesby M, Sanchez-Keeland L, Young M, Greenblatt R, et al. Hepatitis C virus infection and biological false-positive syphilis tests. Sex Transm Infect. 2010; 86(2): 97-98
- 5- Ballard R, Ison C, Lewis FD. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization; 2013. p107
- 6- Berdasquera D, Lazo MA, Galindo BM, Gala A. Sífilis: pasado y presente. Rev Cubana Higiene y Epidemiología, 2004; 42(2):1-4.
- 7- BINNICKER MJ. WITH ALGORITHMS SHOULD BE USED TO SCREEN FOR SYPHILIS?. CURR OPIN INFECT DIS 2012; 25:79-85
- 8- Blandford JM, Gift TL, Vasaikar S, Kayongo-DM, Dlali P. Cost- effectiveness of on-site: antenatal screening to prevent congenital syphilis rural Eastern Cape Province, Republic of South Africa. Sex Transm Dis. 2007; 83(Suppl. 34): S616.
- 9- Borrell MJ, Díaz FA, Herrera PA, Sánchez BL, Sanmartín SE. Guía de buena práctica clínica en infecciones de transmisión sexual. [Libro electrónico]. Madrid: Organización Médica Colegial de España: 2011. p. 7. [Citado 13 jun 2015]. Disponible en: <http://www.cgcom.es/sites/default/files/gbpc-infecciones-transmission-sexual.pdf>
- 10- Bravo T. Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. Rev. Facultad de Medicina UNAM 2003; 46(6): 45-62

- 11- Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA y Mietzner T.A. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick, y Adelberg, 18ª ed. México: El Manual Moderno; 2010.
- 12- CARRADA T. SÍFILIS: ACTUALIDAD, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. REV FAC MED UNAM. 2003; 46(6):236-42.
- 13- Cavalcanti de Albuquerque AC, Silva DM, Cabral DC, Torres de Lucena WA, Silva de Lima PC, Cunha Duarte Coelho MR, et al. Seroprevalência e factores associados ao vírus da imunodeficiência humana (hiv) e sífilis em presidiários do estado de pernambuco, Brasil. ciênc. saúde coletiva [en línea] 2014, vol.19, n.7, pp.2125-2132. Disponible en: [HTTP://WWW.SCIELO.BR/SCIELO.PHP?PID=S141381232014000702125&SCRIPT=S](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232014000702125&script=sci_abst&tlng=pt)
[CI_ABST&TLNG=PT](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232014000702125&script=sci_abst&tlng=pt).
- 14- CDC. SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES TREATMENT GUIDELINES, 2015. MMWR 2015; 64(3):1-137.
- 15- CUBA. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. ANUARIO ESTADÍSTICO DE SALUD 2015. CUBA. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO INFANTIL DE LA SÍFILIS Y EL VIH. INFORME DE RESULTADOS. JUNIO, 2014.
- 16- CUBA. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. PLAN ESTRATÉGICO NACIONAL PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS ITS Y EL VIH/SIDA 2014-2018. LA HABANA: ED. LAZO ADENTRO; 2014, p.15
- 17- DOMÍNGUEZ IM, BIOLINE SD. SYPHILIS 3.0 PARA LA PESQUISA RÁPIDA DE SÍFILIS VENÉREA EN DIFERENTES NIVELES DE ATENCIÓN EN SALUD (TRABAJO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN MICROBIOLOGÍA) LA HABANA: IPK; 2013.
- 18- ESTRADA S. LAS PRUEBAS RÁPIDAS EN LA PROMOCIÓN, PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA SÍFILIS. INFECT 2008; 12(4):287-96.
- 19- EZQUER MR, ELMO ME, MOLINI A, TORRENTES M. VDRL COMO RUTINA EN LA INTERNACIÓN, REVISTA PEDIÁTRICA ELIZALDE, JULIO 2014; VOL. 5 (1): 17-23
- 20- FARRERAS V Y ROZMAN C. MEDICINA INTERNA. 15ª ED. MADRID: ELSEVIER; 2006.
- 21- FUERTES A. SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA. HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE. MADRID (NOTA: EL PRESENTE MANUSCRITO ES UNA ADAPTACIÓN DEL ORIGINAL DISPONIBLE EN INTERNET (HTTP://WWW.FEI.ES), PUBLICADO CON AUTORIZACIÓN EXPRESA DEL AUTOR EN 2006)

- 22- GARCÍA, C. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR TREPONEMA PALLIDUM EN PACIENTES CON SÍFILIS TEMPRANA Y LA NEUROSÍFILIS MEDIANTE REACCIÓN DE LA POLIMERASA EN CADENA. REV. CHIL INFECT 2011; 18 (4): 310–315
- 23- GARRITY GM, WINTERS M, SEALES DB. TAXONOMIC OUTLINE OF THE PROCARIOTY GENERA BERGEYS MANUAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY. 2DA ED. RELEASE 1.0; 2001
- 24- GARRITY GM, WINTERS M, SEALES DB. TAXONOMIC OUTLINE OF THE PROCARIOTY GENERA BERGEYS MANUAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY. 2DA ED. RELEASE 1.0; 2001.
- 25- GRUPO DE TRABAJO SOBRE ITS. DIAGNÓSTICOS DE SÍFILIS Y GONOCOCIA EN UNA RED DE CENTROS DE ITS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS. MADRID: MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL; 2010 [CITADO 26 JUN 2015].
- 26- HO EL, LUKEHART SA. SYPHILIS USING MODERN APPROACHES TO UNDERSTAND AN OLD DISEASE. J CLIN INVEST. 2011; 121 (12):4584-4592
- 27- HOLMES KK, SPARLING PF, STAMM WE, BALLARD RC. GENITAL ULCERA DE NO PATHY SÍNDROME. IN ET AL., EDITORS. SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES. 4TH ED. NEW YORK: MAC GRAW HILL; 2008. P. 1201-1208.
- 28- IOMMI EV. GIROLAMO FRACASTORO Y LA INVENCION DE LA SÍFILIS. CIENCIAS SAÚDE, MANGUINHOS, RIO DE JANEIRO, 2010 OUT.- DEZ; 17 (4): 877-884
- 29- JANIER M, HEGYI V. DUPIN N. UNEMO M, TIPICA GS, POTO M, ET AL. EUROPEAN GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF SYPHILIS, JEADV 2014; 28(12):1581–1593
- 30- JAWETZ E, MELNICK JL, ADELVERG EA. ESPIROQUETAS Y OTROS MICROORGANISMOS ESPIRILARES. EN: MICROBIOLOGÍA MÉDICA. 14 ED. LA HABANA: EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS; 2008. P. 299-308.
- 31- Kasper DL, Braunwald SL, Fauci AS, Hauser JL, Longo E. Principios de medicina interna de Harrison. 16ta ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 2008.
- 32- Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century – A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(5):0004711
- 33- Koskenvuo M, Leikola J, Palosuo T, Vaarala O, Aho K. False-positive sero reactions for Syphilis as a harbinger of disease revisited. Clinical and Experimental Rheumatology 1989; 7: 75-78 1.

- 34- La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2016.
- 35- Laguado FN, Peña GM. Manifestaciones dermatológicas de la sífilis. Médicas UIS. 2011; 24(2):217-29).
- 36- Larsen SA, Norris SJ y Pope V. Treponema and other host associated spirochetes. En: Manual of Clinical Microbiology, 7th edition, Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C. and Tenover F.C. Eds., American Society for Microbiology Press, Washington DC1999; 759-776.
- 37- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin MicrobiolRev. 1995;8(1):1-21.
- 38- Lemont R. Oral Microbiology at a Glance. 3 ed.; 2010: 22-25.
- 39- Madigan. T, Stahl M. Biology of microorganism. 13. ed. 2012; 11: 968-969.
- 40- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Orlando. Livingstone Elsevier; 2010; p 3035-53.
- 41- Mandell GL, Douglas RD, Bennett JE. Enfermedades infecciosas principios y práctica, volumen1, 2011: 3052-3054
- 42- Maple PAC, Ratcliffe D, Smit E.Characterization of Treponema pallidum Particle Agglutination Assay-Negative Sera following Screening by Treponemal Total Antibody Enzyme Immunoassays. ClinVaccImmuno. 2010; 17(11): 1718-22.
- 43- Maves RC, Deanb K, Gadea N, Halseya E, Grafa PCF, Lescano AG. False-positive rapid plasma reagin testing in patients with acute Plasmodium vivax malaria: A case control study. Travel Med Infect Dis. 2014; 12(3): 268-273.
- 44- Ministério da Saúde. Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário (2012-2025). [Libro electrónico]. Angola. 2012, Volumen 2; p.16 y 42. [Citado 13 jun 2015]. Disponible en: <http://www.minsa.gov.ao/download.aspx?id=1083&tipo=publicacao>
- 45- Ministerio de Salud Pública. Infecciones de Transmisión Sexual, pautas para su tratamiento. La Habana: MINSAP; 2004
- 46- Morales M. Sífilis venérea en hombres cubanos que tienen sexo con hombres. IPK, octubre 2015-junio 2016 [Tesis de Terminación de Residencia en Microbiología], IPK; 2017.
- 47- Murillo, A. Med. Leg. Costa Rica. Actualización: Sífilis en Medicina Legal. Vol.28 (Nº1) Heredia, mar 2011, Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S14090015201100010000.

- 48- Murray, P. Microbiología Médica, 5ta ed. Madrid: Editorial Elsevier Mosby; 2007.
- 49- Nayak S, Acharjya B. VDRL test and its interpretation. Indian J Dermatol. 2012; 57(1): 3-8.
- 50- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ELIMINACIÓN MUNDIAL DE LA SÍFILIS CONGÉNITA: FUNDAMENTOS Y ESTRATEGIAS PARA LA ACCIÓN. 2008 [CITADO 13 OCT 2013] DISPONIBLE EN: [HTTP//WWW.APPS.WHO.INT/IRIS/BITSTREAM/10665/43856/1/9789243595856_SPA.PDF](http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/43856/1/9789243595856_spa.pdf).
- 51- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, UNIDAD. VIH/SIDA. HOJA INFORMATIVA SOBRE SÍFILIS CONGÉNITA. WASHINGTON 2006 [CITADO 13 JUN 2015] DISPONIBLE EN: [HTTP://WWW.PAHO.ORG/SPANISH/AD/FCH/AI/SÍFILIS_CONG_HI.PDF](http://www.paho.org/spanish/ad/fch/ai/sifilis_cong_hi.pdf)
- 52- PAZ, LE. TREPONEMA PALLIDUM: ESTRUCTURA Y ANTIGENICIDAD. UNIV CIENC SOC 2010; 1(2):42-4.
- 53- Quattordio LE, Milani PL, Milani HL. Diagnóstico serológico de sífilis. Correlación de resultados según técnicas disponibles en el laboratorio. Acta Bioquím.Clín.Latinoam. 2004; 38 (3): 301-6.
- 54- Restoy GA. Diagnóstico microbiológico en pacientes con sífilis. Estudio cualitativo de dos métodos serológicos con antígenos de producción nacional [Tesis Especialidad].
- 55- Revollo R. Sífilis materna y congénita en cuatro provincias de Bolivia. Salud Pub Mex. 2007; 49(6):422- 47.
- 56- Rodríguez I, Echevarria E, Noda AA, Rivero M, Hernández CM, Machado L, et al. Hemaglutinación de Treponema pallidum para la confirmación de sífilis en Cuba (2009-2011). Rev Cubana Med Trop. 2013; 65(2): 264-71
- 57- Rodríguez I, Elvio L, Maturell A y Fernández C. Aplicación de la hemaglutinación de Treponema pallidum en el diagnóstico de la sífilis venérea. Rev. Cubana de Higiene y Epidemiología. 2002; 40(2):108-11.
- 58- Rodríguez I, Fernández C, Martínez MB. Falsos biológicos positivos por VDRL en el diagnóstico serológico de la sífilis. Rev Cubana MedTrop. 2006; 58 (1):90-2.

- 59- Rodríguez I, Fernández C, Salguero MB. Ciudad de La Habana: Instituto Pedro Kouri; Falsos biológicos positivos por VDRL en el diagnóstico serológica de la sífilis 1993
- 60- Rodríguez I, Noda A, Ale K, Stamm L. The Cuban Experience in the Elimination of Mother-to-Child Transmission of Congenital Syphilis. *Am J Public Health*. 2016; 106(11): 1975-76).
- 61- Rodriguez I, Noda AA, Echevarria E. Considerations on the use and interpretation of *Treponema pallidum* hemagglutination test for diagnosis of syphilis. *Indian J Sex Transm Dis*. 2015;36:219-20.
- 62- Rodríguez I. Experiencia en el uso de los productos VDRL, RPR y HATP. En: Mesa Redonda: Diagnosticadores serológicos para sífilis en Cuba [disertación en el I Congreso Internacional "Espiroquetas Habana 2010"; Habana, 2010].
- 63- Rudolph A H. Sífilis. En: Hoeprich P D. Tratado de Enfermedades Infecciosas. 2 ed. t.1. La Habana: Edición Revolucionaria, 1985: 520-538 y Carrada T. Sífilis *Rev Fac Med UNAM*. 2003; 46(6):236-42.)
- 64- Sáez N, Delgado C, Romero F, Báez RM. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Med Gen Integral* 1997; 13(1): 43
- 65- Salazar A. Evaluación de métodos diagnósticos para sífilis congénita. *Rev. Chilena de Infectología*. Vol.17 Santiago 2012. [Citado 18 nov 2009] Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s071610182000000400002&script=sci-arttext>.
- 66- Singh AE, Chernesky MA, Morshed M, Wong T. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of point-of-care tests for the diagnosis of syphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015; 26(Suppl A):29-32A.
- 67- Sojo DJ, Ramírez AE, Rodríguez PA y Muniáin MA. Infecciones por treponemas. *Sífilis Medicine*. 2014; 11(51):2993-3002 -8.
- 68- Tapia, H. Salud en cifras, perfil patológico de Enfermedades con enfoque de riesgo, *Rev. Clínica S.A*. 2011; oct, (16):19.
- 69- Tong ML, Lin LR, Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY et al. Analysis of 3 Algorithms for Syphilis Serodiagnosis and Implications for Clinical Management. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1116-24.

- 70- Tramont E, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Treponema pallidum(Syphilis). editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Orlando. Livingston e Elsevier 2010; p 3035-53.
- 71- Turnes AL. La sífilis en la medicina: una aproximación su historia. Montevideo: Ediciones Granada; 2007 [citado 13 jun 2015].
- 72- Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R eds. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization; 2013.
- 73- Universidade Católica de Angola. Centro de Estudos e Investigação Científica, Relatório Social de Angola 2015, 1.a Edição. Registrado na Biblioteca Nacional de Angola sob o No 7549/2016.
- 74- VALIENTE HY, HERNÁNDEZ MM Y SÁNCHEZ PM, FORMACIÓN DE RECLUSOS COMO PROMOTORES DE SALUD PARA LA PREVENCIÓN DEL CONTAGIO DE SÍFILIS EN UN CENTRO PENITENCIARIO, HOSPITAL DE LA PRISIÓN DE BONIATO, SANTIAGO DE CUBA, MEDISAN 2016; 20(6):795
- 75- VULCANO S, KAYNAR V Y LEVITE V. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE SÍFILIS, HEPATITIS B Y VIH. RECOMENDACIONES PARA EL TRABAJO DE LOS EQUIPOS DE SALUD. ARGENTINA. DIRECCIÓN DE SIDA Y ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL 2011; p. 23-55.
- 76- WINN, W.C., ALLEN S.D., JANDA, W.M., KONEMAN E.W., PROCOP GW., SCHRENCKENBERGER, P.C, ET AL. KONEMAN DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO. TEXTO Y ATLAS EN COLOR, 6ª ED., MADRID: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA; 2008.
- 77- WOODS CR. FALSE-POSITIVE RESULTS FOR IMMUNOGLOBULIN M SEROLOGIC RESULTS: EXPLANATIONS AND EXAMPLES. PEDIATRIC ID CONSULTANT 2013; 1-4.
- 78- ZHU WF, LEI SY, LI LJ. HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND BIOLOGICAL FALSE-POSITIVE SYPHILIS TEST: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. HEPATO BILIARY PANCREAT DIS INT. 2011;10(4):399-402.

Anexo 1. Copia de la Resolución No. 88/2008 del Ministerio de Economía y Planificación de Cuba referente al objeto social del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"

Ministerio de Economía y Planificación

RESOLUCIÓN No 88/2008

POR CUANTO: El Ministro de Salud Pública solicitó al Ministro de Economía y Planificación la modificación del objeto de las Unidades Presupuestadas denominadas Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Hospital Nacional de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", Instituto de Angiología, Instituto de Endocrinología, Instituto de Gastroenterología, Instituto de Hematología e Inmunología, Instituto de Nefrología, Instituto de Oncología y Radiobiología, del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" y Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País", todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Resulta necesario añadir en el objeto de las citadas entidades brindar atención médica a extranjeros.

POR CUANTO: El objeto es el documento rector único que define las transacciones de carácter económico que la entidad económica está autorizada a realizar en el país y su aprobación se realiza por el Ministerio de Economía y Planificación, a propuesta de los Organismos de la Administración Central del Estado o los Consejos de la Administración Provincial o los Jefes de otras entidades nacionales, según la política general para los objetos de las entidades económicas aprobada por el Grupo Gubernamental de Perfeccionamiento Empresarial de 13 de junio de 2002.

POR CUANTO: Por Acuerdo de 11 de Mayo de 1995 del Consejo de Estado de la República de Cuba, fue designado el que resuelve para ocupar el cargo de Ministro de Economía y Planificación.

POR TANTO: En uso de las atribuciones que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Ampliar el objeto de la Unidad Presupuestada denominada Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", subordinada al Ministerio de Salud Pública, siendo en lo sucesivo el siguiente:

- Fungir como Laboratorio Nacional de Referencia en Microbiología y Parasitología.
- Fungir como Centro Nacional de Referencia para la atención y tratamiento a enfermos de SIDA.
- Brindar servicios de atención ambulatoria y hospitalización a la población referida al Instituto de Medicina Tropical.
- Participar en convocatorias libradas por los Organismos Internacionales y Organizaciones no Gubernamentales para el financiamiento de las Investigaciones.
- Ofrecer servicios de vigilancia epidemiológica en las enfermedades transmisibles y a las relaciones vacunales.
- Realizar la validación y vigilancia de candidatos vacunales cubanos, medicamentos y productos destinados al control de vectores y plagas.

- Llevar a cabo el trabajo de terreno sobre el control de enfermedades transmisibles, asesorando a los distintos niveles de salud, sobre la situación higiénico epidemiológica y la prevención de posibles brotes epidémicos.
- Actuar como Centro Colaborador de las Organizaciones Mundial de la Salud y Panamericana de la Salud para el adiestramiento e investigaciones en Malacología Médica, Enfermedades Viricas y Tuberculosis.
 - Desarrollar actividades de investigación, asistenciales y docentes en el campo de las enfermedades infecciosas y parasitarias, a través del Hospital y Laboratorios de Referencia Nacional.
 - Brindar servicios médicos altamente calificados a pacientes nacionales y extranjeros con enfermedades transmisibles para Cuba. A éstos últimos el cobro se efectúa en pesos convertibles.
 - Desarrollar y realizar investigaciones dirigidas al rápido control de las enfermedades infecto contagiosas en beneficio de la red nacional de la salud de la región.
 - Brindar servicios de docencia, maestrías, doctorados, entrenamientos, cursos de pre y postgrado en la formación de profesionales y técnicos en el perfil de enfermedades transmisibles, así como a las brigadas médicas que cumplan misiones internacionalistas como parte integral del plan integral de salud. A los estudiantes y pasantes extranjeros se les cobra el servicio en pesos convertibles.
 - Comercializar de forma minorista medicamentos en la Farmacia del Instituto de Medicina Tropical en pesos cubanos a personas naturales cubanas y en pesos convertibles a extranjeros.
 - Crear software científicos, para uso interno y de la red nacional de Salud Pública
 - Actuar como sede de eventos científicos para la realización de Congresos, Talleres u otras modalidades con carácter nacional e internacional cobrando en pesos cubanos a participantes cubanos y en pesos convertibles a extranjeros.
 - Ofrecer servicios de alojamiento no turístico y gastronómicos asociados a extranjeros que se encuentren cursando maestrías, entrenamientos, postgrados u otras modalidades de su especialidad en pesos convertibles.
 - Brindar servicios de comedor y cafetería a sus trabajadores en pesos cubanos.
 - Ofrecer servicios de transportación a sus trabajadores en pesos cubanos.
 - Brindar servicios de atención médica a los turistas y pacientes extranjeros en pesos convertibles.

SEGUNDO: Ampliar el objeto de la Unidad Presupuestada denominada Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, subordinada al Ministerio de Salud Pública, siendo en lo sucesivo el siguiente:

- Actuar como unidad rectora de la atención médica especializada de las enfermedades y actividades correspondientes a su institución, así como constituir el centro de referencia nacional.
- Brindar asesoramiento al Ministerio de Salud Pública y a Instituciones de Salud en la especialidad.
- Brindar servicios médicos de urgencia, ambulatorios, electivos, de rehabilitación, de investigación y tratamiento de enfermedades específicas de la Institución gratuitamente a los ciudadanos cubanos como parte del Sistema Nacional de Salud.



DECIMOTERCERO: La presente Resolución surte efectos a partir de la fecha de su firma.

COMUNÍQUESE, con remisión de copia de esta Resolución, al Ministro de Salud Pública, al Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros, a los Ministerios de Finanzas y Precios, del Comercio Interior y de Trabajo y Seguridad Social, al Banco Central de Cuba, al Registro Mercantil, a la Oficina Nacional de Estadísticas, a la Dirección de Desarrollo Social de este Ministerio y a cuantas más personas naturales o jurídicas deban conocerla.

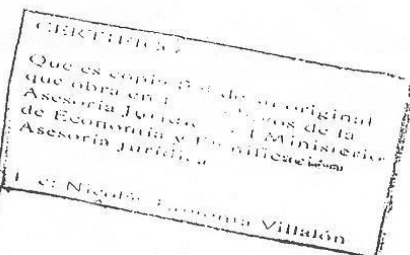
ARCHÍVESE el original en la Dirección Jurídica de este Ministerio.

PUBLIQUESE en la Gaceta Oficial de la República.

Dada, en Ciudad de La Habana, a

6 de Febrero de 2008.

JOSE LUIS RODRIGUEZ GARCIA
MINISTRO
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y
PLANIFICACIÓN



[Handwritten signature]

Anexo 2. Modelo de Carta de autorización para el uso de sueros de referencia.

Fecha: _____

Institución: _____

Laboratorio: _____

A través de la presente hacemos constar que estamos de acuerdo en colaborar con el estudio sobre la frecuencia de resultados falsos positivos en la prueba VDRL, utilizada ampliamente en Cuba para la pesquisa de sífilis venérea, realizado por el Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”.

Para esta investigación ofrecemos _____ muestras de sueros (en volúmenes de 200 µL) de pacientes diagnosticados con _____ (nombre de la enfermedad infecciosa o no infecciosa).

Nombre de la persona que autoriza: _____

Firma: _____