

Levantar las barreras al diagnóstico de la sífilis en las cárceles gracias a una prueba diagnóstica rápida

Montaño K¹, Flores A¹, Villarroel-Torrico M², Cossio N³,
Salcedo-Meneses A⁴, Valencia-Rivero C⁵, Castro-Soto R⁶,
Gétaz-Jiménez G⁷, Wolff H⁸, Bermúdez-Paredes H¹, Gétaz L⁸⁻⁹

¹Labimed, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

²Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

³Unidad Médica, Régimen Penitenciario, Cochabamba, Bolivia

⁴Dirección General de Régimen Penitenciario, Ministerio de Gobierno, La Paz, Bolivia

⁵Programa Nacional ITS/VIH/SIDA/VH, Ministerio de Salud, La Paz, Bolivia

⁶Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico VIEDMA, Cochabamba, Bolivia

⁷Laboratory of Bacteriology, Department of Genetic and Laboratory Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁸Division of Penitentiary Medicine, Geneva University Hospitals and University of Geneva, Switzerland

⁹Division of Tropical and Humanitarian Medicine, Geneva University Hospitals and University of Geneva, Switzerland

RESUMEN

Objetivos: Evaluar una prueba treponémica rápida in situ para el diagnóstico de la sífilis en mujeres privadas de libertad en Bolivia.

Material y métodos: Se realizaron pruebas serológicas para la sífilis a 219 mujeres privadas de libertad (MPL) de la cárcel San Sebastián de Cochabamba, Bolivia. Esta enfermedad fue diagnosticada utilizando como referencia las pruebas serológicas reaginas plasmáticas rápidas (RPR, *rapid plasma reagin*, bioMérieux S.A.) y el ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TPPA, *Treponema pallidum particle assay*, Serodia® Fujirebio Inc.). Los resultados fueron comparados con la prueba rápida Alere Determine™ Syphilis TP (PRADS) en sangre total. Se compararon también dos pruebas de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA, *fluorescent treponemal antibody*) de marcas diferentes (bioMérieux y Biocientífica).

Resultados: Las 28 mujeres privadas de libertad con RPR+/TPPA+ tenían la PRADS positiva (con una sensibilidad del 100%). Once participantes tenían la PRADS positiva sin RPR y TPPA, ambos reactivos; sin embargo, siete de ellos tenían la RPR o TPPA reactivo. De las 33 participantes con FTA-bioMérieux reactivo, 22 (el 66,6%) tenían el FTA-Biocientífica reactivo.

Discusión: La PRADS muestra un excelente desempeño como prueba de despistaje en una población de mujeres privadas de libertad afectada por una alta prevalencia de sífilis. Esta herramienta está particularmente indicada cuando existen en las cárceles barreras de acceso a las pruebas serológicas convencionales. Es de bajo costo, de fácil uso y no necesita electricidad ni una infraestructura de laboratorio. La prueba treponémica FTA realizada con los reactivos Biocientífica tiene una sensibilidad subóptima.

Palabras clave: sífilis; pruebas serológicas; tiras reactivas; diagnóstico; sensibilidad y especificidad; prisiones; población vulnerable; salud de la mujer.

RAPID DIAGNOSTIC TESTING TO IMPROVE ACCESS TO SCREENING FOR SYPHILIS IN PRISON

ABSTRACT

Objectives: To assess the accuracy of on-site rapid treponemal test for syphilis diagnosis in women deprived of liberty in Bolivia.

Material and methods: Serological tests for syphilis were performed on 219 women deprived of liberty from the San Sebastián prison in Cochabamba, Bolivia. Syphilis was diagnosed using RPR (bioMérieux) and TPPA (Fujirebio) serological tests, and the results were compared to on-site rapid treponemal test (Alere Determine™ Syphilis TP) in whole blood. Diagnostic performance of two FTA tests were also compared (bioMérieux and Biocientífica).

Results: All participants (28) with RPR+/TPPA+ had the rapid syphilis test positive (sensitivity 100%). Eleven participants had rapid syphilis test positive without RPR and TPPA both positive; nevertheless 7 of them had RPR or TPPA positive. Of 33 participants with FTA-bioMérieux positive, 22 (66.6%) had FTA-Biocientífica positive.

Discussion: The rapid syphilis test Determine shows excellent performance as a screening tool among women deprived of liberty affected by high prevalence of syphilis. This test is particularly indicated when there are barriers for access to conventional serological tests. It is inexpensive, easy to use and does not require electricity and laboratory infrastructure. The FTA test performed with reagents from Biocientífica had a suboptimal sensitivity.

Keywords: syphilis; serologic tests; reagent strips; diagnosis; sensitivity and specificity; prisons; vulnerable populations; women.

Texto recibido: 03/04/2017

Texto aceptado: 12/02/2018

INTRODUCCIÓN

Morbilidad de la sífilis y epidemiología en las cárceles

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el tamizaje de la sífilis en poblaciones en alto riesgo de infección para reducir la morbilidad, la mortalidad y la transmisión. La población penitenciaria, y en especial las mujeres privadas de libertad (MPL), representan una población en alto riesgo para la sífilis en varios países del mundo¹. En Bolivia, un estudio epidemiológico publicado en el último número de la Revista Española de Sanidad Penitenciaria (RESP), demostró una prevalencia de la sífilis activa del 12,3% en mujeres privadas de libertad, tres veces más alta que en la población general²⁻³.

Las cárceles representan un medio clave para el control de la sífilis, a fin de prevenir no solamente las complicaciones graves en las personas infectadas, sino también la transmisión materno infantil en futuros embarazos y la transmisión en la comunidad. Entre el 25 y el 40% de las personas infectadas no tratadas van a desarrollar complicaciones graves⁴.

El riesgo de transmisión de la mujer embarazada infectada hacia el feto es alto en el caso de sífilis primaria o secundaria (entre un 60 y un 90% de los casos)

y disminuye la sífilis latente (entre el 2 y el 10%). Un 40% de las gestantes con sífilis terminan con abortos espontáneos o con una sífilis congénita que tiene una mortalidad del 50%⁵⁻⁶. El tratamiento de la sífilis es barato, eficaz y sencillo.

Diagnóstico de la sífilis

Los programas de control de la sífilis en los países de bajos recursos se encuentran obstaculizados por la falta de laboratorios, el retraso del diagnóstico y las dudas a propósito del desempeño de las pruebas serológicas convencionales⁷. El diagnóstico de laboratorio para la sífilis se basa de manera tradicional en el despistaje en el suero con una prueba no treponémica de RPR o de laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (VDRL, *veneral disease research laboratories*), seguido de una prueba confirmatoria treponémica TPPA, del ensayo de hemaglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TPHA, *treponema pallidum particle or hemagglutination assay*) o de la absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody absorption*).

Los requerimientos indispensables para la realización de estas pruebas son: disponer de electricidad para el equipo (el centrifugador y el agitador) y la refrige-

ración para el almacenamiento de los reactivos, y tener un personal de laboratorio que esté capacitado⁸.

Para la realización de la prueba treponémica FTA, el microscopio de fluorescencia necesita una lámpara de mercurio que se cambia cada 200 horas. En los países que se encuentran en vías de desarrollo, resulta un desafío asegurar el mantenimiento del material de laboratorio para obtener un alto nivel de calidad. La compra de reactivos a bajo costo y la falta de control de calidad de las pruebas serológicas convencionales comprometen la confiabilidad de los resultados^{6,9}.

Barreras al diagnóstico en las cárceles

Con frecuencia, las cárceles de los países de bajo recurso no disponen de una infraestructura de laboratorio necesaria para procesar las pruebas convencionales. Cuando se trabaja con laboratorios externos, financiar los análisis, organizar un transporte de las muestras al laboratorio y comunicar los resultados, representa una logística complicada.

Como este proceso implica unos recursos humanos y unos costos de laboratorio significativos, a menudo no se realiza el despistaje de la sífilis de manera rutinaria. En algunos casos, son necesarias semanas para obtener los resultados, notificar y tratar al paciente privado de libertad, cuando no fue liberado antes de que se cumpliera el proceso⁸⁻⁹.

Otro factor limitante de las pruebas usuales no treponémicas y treponémicas es el desempeño subóptimo reportado en algunas situaciones, cuando no se procesan en laboratorios que aseguren un control de calidad estricto. Por lo que se refiere a los centros de salud, en algunos estudios se reportaron una sensibilidad del RPR de solamente el 71% de los casos^{7,10}.

Ventajas de las pruebas rápidas

Para el diagnóstico de la sífilis, las pruebas rápidas pueden representar soluciones frente a las barreras ya comentadas. Se conservan a temperatura ambiente, no necesitan electricidad ni un material de laboratorio sofisticado y, como son fáciles de usar, necesitan un entrenamiento menos complejo del personal de salud para su realización³⁻⁶.

La aceptación del tamizaje puede aumentar evitando una toma de sangre venosa. El análisis se puede realizar a partir de una gota de sangre completa obtenida mediante un pinchazo del dedo. Como el resultado se obtiene en un tiempo de entre 15 y 20 minutos, el tratamiento se puede iniciar de forma inmediata. La prueba rápida (tira inmunocromatográfica Determine para sífilis TP-PRADS) se comercializa en Bolivia con un costo alrededor de 1 \$ por prueba.

La Organización Mundial de la Salud recomienda claramente las pruebas rápidas para la sífilis en personas con riesgo de padecer una infección de transmisión sexual⁸.

Objetivos del estudio

El objetivo primario fue evaluar el desempeño de la PRADS en una población que tenía un alto riesgo de sífilis: las mujeres privadas de libertad de una cárcel de Bolivia, utilizando las pruebas RPR y TPPA como referencia. Un segundo objetivo fue comparar el desempeño de dos pruebas treponémicas FTA de marcas diferentes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal en 220 mujeres privadas de libertad de la cárcel de San Sebastián, ubicada en la ciudad de Cochabamba, Bolivia, en un periodo situado entre el 1 de septiembre y el 31 de octubre del 2013.

Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación del comité de Bioética de la Universidad Mayor de San Simón, en Cochabamba, Bolivia (con fecha de 21/12/2012). Todas las mujeres privadas de libertad fueron invitadas a participar en el estudio durante este periodo. Cada una de ellas recibió una hoja de información y firmó un consentimiento informado. El rechazo a la participación en el estudio no implicaba ningún tipo de sanción.

Obtención de muestras biológicas y pruebas diagnósticas de laboratorio

Se extrajeron 5 mL de sangre a cada una de las 219 participantes voluntarias. Con una gota de sangre remanente de la venopunción, el médico investigador en la cárcel impregnó una tira de PRADS.

Después de realizar una centrifugación de las muestras, los sueros se conservaron a -20 °C hasta el procesamiento de los análisis en el laboratorio de referencia LABIMED, de la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba, en Bolivia. Se realizó una prueba no treponémica (RPR, NOSTICON TMII bioMérieux S.A.). El título del RPR se determinó mediante diluciones seriadas.

De las pruebas treponémicas, se realizaron el TPPA (*Treponema pallidum* particle agglutination; Serodia® Fujirebio Inc.) y el FTA de dos marcas diferentes (Inmunofluor FTA-ABS Biocientífica S.A. y

bioMérieux S.A.). Todas las pruebas serológicas fueron procesadas según las normas de los productores. Para la lectura de los FTA, se utilizó un microscopio de fluorescencia (Leitz), con una lámpara de mercurio nueva. Se comparó también los resultados del FTA bioMérieux con una lectura con el mismo microscopio de fluorescencia equipado de una lámpara en uso desde hace cuatro años (aproximadamente, con 800 horas de uso) y con un microscopio de fluorescencia (Olympus) con lámpara halógena. Los bioquímicos que ejecutaron estas pruebas no tenían conocimiento de los resultados de los otros métodos serológicos (ensayo a ciegas).

Definición de casos

En este estudio, se consideró como caso de sífilis a toda mujer cuyas pruebas diagnósticas resultaran positivas tanto en RPR como en TPPA⁴. Solamente fueron consideradas como verdaderos positivos para fines de cálculo las participantes con RPR+ y TPPA+.

Análisis estadísticos

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de la prueba rápida Determine se calcularon con los criterios diagnósticos de la sífilis (ambos RPR y TPPA positivos). Los intervalos de confianza se calcularon mediante el método exacto binomial. La sensibilidad y la especificidad de la prueba treponémica FTA (Inmunofluor FTA-ABS Biocientífica S.A.) se calcularon en comparación de FTA (bioMérieux S.A.).

La sensibilidad y la especificidad del FTA (bioMérieux S.A.) se calcularon también cuando se utilizó para leer las láminas un microscopio de fluorescencia, con una lámpara de mercurio usada, y un microscopio con lámpara halógena.

RESULTADOS

La Tabla 1 describe la prevalencia de cada uno de los marcadores serológicos evaluado en las mujeres privadas de libertad de la población de estudio.

Desempeño de la PRADS

Las 28 MPR con RPR+/TPPA+ tenían la PRADS positiva (sensibilidad de 100%). De las 11 participantes con la PRADS+, sin ambas pruebas de referencia positivas, cinco tenían el TPPA+, dos el RPR+ y cuatro de ellas el RPR- y el TPPA-.

Tabla 1. Prevalencia serológica de los marcadores serológicos de la sífilis en mujeres privadas de libertad (MPL), Cochabamba, Bolivia.

	Prueba reactiva % (n=219)
PRADS+*	17,8% (39)
RPR+†	13,7% (30)
TPPA+‡	18,3% (40)
RPR+ & TPPA+	12,3% (28)
FTA-bioMérieux+§	15,1% (33)
FTA-Biocientífica+	10,0% (22)

Nota. *PRADS: prueba rápida Alere Determine™ Syphilis TP. †RPR: reagina plasmática rápida, en inglés, *rapid plasma reagin* (bioMérieux S.A.). ‡TPPA: ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*, en inglés, *Treponema pallidum particle assay* (Serodia® Fujirebio Inc.). §Anticuerpos treponémicos fluorescentes (*fluorescent treponemal antibody-absorption*): FTA-bioMérieux reactivos, 4/33 con reacción límite. ||Anticuerpos treponémicos fluorescentes: FTA-Biocientífica reactivos, 4/22 con reacción límite.

De las dos participantes con TPPA-/RPR+, una tenía la prueba FTA reactiva (reacción límite). De las 28 pacientes con RPR+/TPPA+, 26 tenían FTA-bioMérieux reactivo y dos negativo.

Desempeño de la prueba FTA-Biocientífica

La prueba FTA-Biocientífica tiene una sensibilidad del 66,7%: 22/33, intervalo de confianza (IC) de un 95%, 49,6-80,2, cuando se considera la prueba FTA-bioMérieux como referencia. La FTA-Biocientífica tiene una sensibilidad de 75% (21/28, IC: 95%, 56,7-87,3), para detectar los casos de sífilis activa (RPR+/TPPA+).

Desempeño de la prueba FTA-bioMérieux con material de laboratorio no recomendado

La lectura de todas las láminas FTA se repitieron con un microscopio de fluorescencia en el que se utilizó una lámpara usada desde hace cuatro años (aproximadamente, con 800 horas de uso). Dos pacientes que resultaron con FTA reactivos con la lámpara de mercurio nueva se interpretaron negativos con la lámpara de mercurio usada. No se observó ninguno falso positivo.

La lectura de todas las láminas se repitió con un microscopio de fluorescencia con lámpara halógena. Cuatro pacientes con FTA reactivo con la lámpara de mercurio nueva salieron negativos. No se observó ninguno falso positivo.

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la prueba rápida Alere Determine™ Syphilis TP (PRADS) en comparación con la prueba de referencia RPR/TPPA†, en la cárcel de mujeres de Cochabamba, Bolivia.

	Prueba de referencia TPPA y RPR‡ (N con ambas pruebas positivas=28)					Prueba de referencia TPPA (N positivos=40)		
	N positivos	Sensibilidad (IC* 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP	VPN	N† positivos	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
PRADS (N positivos=39)	28	100% (87,7-100%)	94,2% (89,9-97,1%)	71,8% (55,1-85%)	100% (98-100%)	33	82,5% (68,4-92%)	96,6% (93,2-98,6%)

Nota. *IC: intervalo de confianza. †N: número de participantes. ‡TPPA: ensayo de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*, en inglés, *Treponema pallidum particle assay* (Serodia® Fujirebio Inc.). RPR: Rapid Plasma Reagin (bioMérieux SA).

DISCUSIÓN

Desempeño de la PRADS

El estudio demuestra que la PRADS en sangre completa tiene una alta sensibilidad (100%, IC: 95%, 87,7-100) y especificidad (94,2%, IC: 95%, 89,9-97,1), cuando se compara a la prueba de referencia para el diagnóstico de la sífilis activa (RPR+/TPPA+). Además, el valor predictivo negativo es máximo, con un intervalo de confianza mínimo (98-100%), lo que representa también una característica primordial para una buena prueba de tamizaje.

Nuestros resultados corroboran cuatro estudios que compararon la prueba rápida Determine a una referencia definida por dos pruebas treponémica y no treponémica positivas, y que reportaron una sensibilidad entre el 91 y el 100%^{9,11-13}. Así la PRADS respeta las exigencias del Ministerio de Salud de Bolivia, que recomienda utilizar técnicas diagnósticas para la sífilis que tienen una sensibilidad superior al 80%⁹.

Desempeño de una prueba treponémica FTA convencional

El estudio demuestra que las pruebas serológicas consideradas usualmente como referencia en los laboratorios no tienen necesariamente un buen desempeño. Se observó una tasa elevada de participantes con RPR+/TPPA+ y FTA-Biocientífica negativo, lo que indicó la realización de un control de calidad mediante un FTA ampliamente validado (bioMérieux).

Los reactivos de la marca FTA-Biocientífica, utilizados de rutina en laboratorios de referencia durante el periodo de la investigación, son más baratos en Bolivia que los de bioMérieux. Sin embargo, estos

reactivos no se pueden recomendar como referencia, dada la falta de sensibilidad.

En la población de estudio, en una tercera parte de las pacientes con FTA-bioMérieux reactivo salieron falsos negativos con el FTA-Biocientífica. Además, si se quiere utilizar la prueba treponémica FTA, nuestro estudio confirma que mantener unos estándares de alto nivel de calidad es imprescindible para garantizar el desempeño óptimo de la prueba, lo que implica reemplazar las lámparas de mercurio (que son caras) de manera regular y no utilizar los microscopios de fluorescencia con lámparas halógenas, entre otros.

Implicación de no tener un *gold standar* para diagnosticar la sífilis

La tasa de PRADS positiva con la prueba de referencia negativa es del 5% (11/219) en la población de estudio. Sin embargo, las pruebas de referencia no se consideran un *gold standar*, porque no tienen un 100% de sensibilidad y de especificidad. Por esta razón, no se puede excluir que algunos casos de PRADS, considerados falsos positivos por definición en el estudio, podrían ser casos de sífilis activa. Tres de las cinco mujeres participantes con PRADS+/RPR-/TPPA+ tienen un FTA reactivo, y una paciente de las dos con PRADS+/RPR+/TPPA- tiene el FTA reactivo, lo que no excluye casos de RPR y/o TPPA falsos negativos.

Los riesgos de diagnóstico erróneo podrían producir un aumento de las alergias (anafilaxia) y de la estigmatización⁹. El riesgo reportado de anafilaxia después de la administración de penicilina parenteral es del 32 por 100.000. Solamente el 1,8% (4/219) de los participantes PRADS+ tenían ambos RPR y TPPA negativos.

En el balance de riesgos y beneficios del uso de la PRADS sin recurrir a una prueba confirmatoria, se

puede considerar que los beneficios en la población de estudio superan los riesgos de sobretreatmento^{8,9,14}.

Fuerzas y limitaciones

A pesar que el tamaño muestral del estudio sea limitado (n=219), los resultados de sensibilidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), tienen una precisión aceptable, gracias a la alta prevalencia de la sífilis activa diagnosticada mediante la prueba de referencia (RPR+/TPPA+) en la población de estudio.

Un factor de fuerza de este trabajo es la alta tasa de participación de las mujeres privadas de libertad (el 99,5%, n=219/220), a pesar de la molestia ocasionada por la muestra de sangre venosa. Se puede pensar que si se implementa un tamizaje por recolección mediante un pinchazo en el dedo, la aceptación tendría que ser alta, debido a la molestia mínima de la toma de la muestra.

CONCLUSIÓN

El estudio demuestra que la PRADS representa un excelente desempeño como prueba para el despistaje de la sífilis en la población penitenciaria de las mujeres privadas de libertad en Bolivia, y una excelente alternativa a las pruebas convencionales de laboratorio. Este resultado corrobora el metaanálisis de Jafari, que demostró que la PRADS tiene un mejor desempeño que las pruebas no treponémicas convencionales, usualmente procesadas en la mayoría de las áreas caracterizadas por recursos limitados¹⁴.

Se trata de una prueba económicamente accesible (aproximadamente, 1 \$ cada prueba en Bolivia), su aplicación no necesita una infraestructura de laboratorio, luz eléctrica y refrigeración, ni un entrenamiento sofisticado para su uso en el lugar de la consulta. Esta herramienta está particularmente indicada cuando existen barreras de acceso a las pruebas serológicas convencionales. La realización de esta prueba en sangre completa, sin necesidad de centrifugación, ofrece el resultado en 15 minutos y la oportunidad de tratar a los infectados durante la misma consulta.

El estudio demuestra también que cuando se utilizan las pruebas convencionales no treponémicas y treponémicas, es necesario comprar reactivos confiables, realizar un control de calidad en periodos regulares y utilizar un material de laboratorio adaptado y validado por las técnicas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen de gran manera a las autoridades penitenciarias nacionales y del departamento de Cochabamba, a los médicos y guardias del penal y al personal del laboratorio Labimed de la Universidad Mayor de San Simón por su colaboración en la realización del proyecto. De igual manera, agradecen a los expertos del Programa Nacional ITS/VIH/SIDA-HV, a la Dra. Carola Valencia-Rivero, al Dr. Gilvan Ramos y al Dr. Freddy Flores por sus consejos y apoyo.

FINANCIACIÓN

Trabajo financiado por el fondo Mimosa del Hospital Universitario de Ginebra-Suiza, y por la Asociación Salud Suiza Bolivia (ASSB), Ginebra-Suiza.

CORRESPONDENCIA

Laurent Gétaz
Geneva University Hospitals and University of Geneva, Switzerland
E-mail: laurent.getaz@hcuge.ch

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kouyoumdjian FG, Leto D, John S, Henein H, Bondy S. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chlamydia, gonorrhoea and syphilis in incarcerated persons. *Int J STD AIDS*. 2012;23:248-54.
2. Villarroel-Torraco M, Montaño K, Flores-Arispe P, Jeannot E, Flore A, Cossio N, et al. Sífilis, HIV, herpes tipo 2 y hepatitis B en una cárcel de mujeres en Cochabamba, Bolivia: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Esp Sanid Penit*. 2018;20: 47-54.
3. Villazón-Vargas N, Conde-Glez CJ, Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F. Prevalencia de sífilis maternal y evaluación de una prueba diagnóstica rápida en Cochabamba, Bolivia. *Rev Med Chil*. 2009;137:515-21.
4. Hicks CB, Clement M. Pathophysiology, transmission, and natural history of syphilis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Fecha de acceso: 22 de Ene 2017].
5. Dobson SR. Congenital syphilis: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Fecha de acceso: 22 de Ene 2017].

6. Estrada S. Las pruebas rápidas en la promoción, prevención y diagnóstico de la sífilis. *Infectio*. 2008;12:287-96.
7. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, Blanco AJ, Floriano F, Sairose J, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bull World Health Organ*. 2006;84:97-104.
8. UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. The Use of Rapid Syphilis Tests. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Génova; 2006. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43590?locale=fr>
9. Tinajeros F, Grossman D, Richmond K, Steele M, Garcia SG, Zegarra L, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care syphilis test when used among pregnant women in Bolivia. *Sex Transm Infect*. 2006;(82 Suppl 5):v17-21.
10. Bronzan RN, Mwesigwa-Kayongo DC, Narkunas D, Schmid GP, Neilsen GA, Ballard RC, et al. On-site rapid antenatal syphilis screening with an immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. *Sex Transm Dis*. 2007;34(7 Supp):S55-60.
11. Hernández-Trejo M, Hernández-Prado B, Uribe-Salas F, Juárez-Figueroa L, Conde-González CJ. Maternal and congenital syphilis in two Mexican hospitals: evaluation of a rapid diagnostic test. *Rev Invest Clin*. 2006;58:119-25.
12. Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F, García-Cisneros S, Olamendi-Portugal M, Conde-Glez CJ. Evaluation of a rapid strip and a particle agglutination tests for syphilis diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:123-6.
13. Nessa K, Alam A, Chawdhury FA, Huq M, Nahar S, Salauddin G, et al. Field evaluation of simple rapid tests in the diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS*. 2008;19:316-20.
14. Jafari Y, Peeling RW, Shivkumar S, Claessens C, Joseph L, Pai NP. Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e54695.