



1

01

CIRCULAR N° / _____ /

SANTIAGO, 02 FEB. 2015

MODIFICA PROCEDIMIENTO PARA EL TAMIZAJE DE SÍFILIS EN SERVICIOS DE SANGRE Y ESTABLECE LA DERIVACIÓN A OTROS ESTABLECIMIENTOS DE LA RED ASISTENCIAL.

ANTECEDENTES

La Sífilis es una enfermedad sistémica causada por *Treponema pallidum*, es de reservorio humano exclusivo, que cursa en etapas. Se transmite preferentemente por contacto sexual, contacto directo con sangre y de la madre al hijo durante el embarazo.

La detección y tratamiento oportuno de la sífilis, permite evitar el daño destructivo que esta enfermedad ocasiona en las personas no tratadas, disminuir el riesgo de adquirir otras infecciones como el VIH y evitar los efectos devastadores de la sífilis materna en el feto.

El diagnóstico de sífilis se funda en el análisis del examen clínico, los exámenes de laboratorio y los antecedentes epidemiológicos. Precisar la etapa clínica de una persona que cursa con sífilis permite determinar tratamiento correcto, pronóstico y seguimiento correspondiente.

El tamizaje para sífilis es uno de los exámenes obligatorios a los que debe someterse la sangre donada¹.

Tipos de Exámenes para el diagnóstico de Sífilis

Actualmente existen diferentes técnicas para el diagnóstico serológico de sífilis, clasificándose en:

I. PRUEBAS NO TREPONÉMICAS (reagínicas)

Corresponden a exámenes realizados con antígenos no derivados del *Treponema pallidum*. Se usan como técnicas de tamizaje diagnóstico y de seguimiento. Determinan anticuerpos no específicos frente al *Treponema pallidum*. Un examen no treponémico con resultado reactivo, sin otra evidencia clínica o epidemiológica no confirma una infección por sífilis.

En esta categoría se encuentran:

- **VDRL (Venereal Disease Research Laboratory):** Esta técnica corresponde a una reacción antígeno-anticuerpo de tipo floculación. Es la técnica no treponémica estándar, utiliza una suspensión de antígeno que está compuesta por cardiolipina, lecitina y colesterol. Es la técnica que se utiliza para monitorear tratamiento. El examen VDRL mide anticuerpos IgM e IgG en respuesta al material lipoidal liberado de las células huésped dañadas, así, como material semejante a lipoproteína y posiblemente cardiolipina liberado desde los treponemas.

¹ Circular N°4F/53 del 19 de Diciembre de 1995, Minsal. http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/circul/Circular_4F-53_Transfusiones.pdf

Los anticuerpos antilipoidales son anticuerpos que se producen, no sólo como consecuencia de la Sífilis, sino que en algunos casos puede asociarse a otras condiciones, en las cuales hay daño de los tejidos. La técnica VDRL permite el análisis cualitativo y cuantitativo de las muestras de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR).

- **RPR (Rapid Plasma Reagin):** Esta técnica corresponde a una reacción antígeno-anticuerpo unido a partículas de carbón. Mide anticuerpos IgG e IgM producidos en respuesta al material lipoidal liberado desde las células dañadas del huésped, así como al material semejante a lipoproteína y posiblemente cardioplipina, liberado desde los treponemas. La técnica de RPR se emplea como técnica de tamizaje y permite el análisis de las muestras de plasma y suero.
- **USR (Unheated Serum Reagin):** Permite el análisis cualitativo y cuantitativo de las muestras de suero. La titulación no es equivalente a la titulación de VDRL. Esta técnica no se recomienda para el análisis de LCR.

II. PRUEBAS TREPONÉMICAS

Detectan específicamente los anticuerpos contra *Treponema pallidum* y su utilidad está orientada a confirmar serológicamente el contacto de la persona con la bacteria. Estas pruebas una vez que se hacen reactivas, permanecen de esta manera para toda la vida. Por lo tanto, no son útiles al momento de distinguir enfermedad actual de enfermedad antigua. En esta categoría se encuentran:

- **FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption):** Es una técnica de anticuerpos fluorescentes indirecta empleada como examen confirmatorio de la presencia de anticuerpos específicos contra *Treponema pallidum*, que emplea este agente como antígeno. Es un examen cualitativo que se positiviza una vez ocurrida la infección y permanece así por toda la vida, por lo tanto no sirve para el seguimiento clínico del paciente.
- **MHA-Tp (Microhemagglutination assay for Antibody to Treponema Pallidum):** Es una técnica de hemoaglutinación pasiva basada en la aglutinación de eritrocitos sensibilizados con el antígeno de *Treponema pallidum*. Se emplea como examen confirmatorio pero es menos sensible que la técnica de FTA-Abs en las etapas precoz y tardía de la enfermedad.
- **Test de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.):** Es una técnica inmunoenzimática que detecta anticuerpos treponémicos específicos, es un procedimiento objetivo ya que al ser automatizado no es operador dependiente, por lo que se ha recomendado de elección para tamizaje en donaciones de sangre. Esta técnica presenta una alta sensibilidad, lo que fundamenta su utilización como tamizaje en servicios de sangre. Desafortunadamente es frecuente el hallazgo de falsos positivos, por lo que por sí sola no es recomendable para el diagnóstico en pacientes.
- **Quimioluminiscencia: (QL)** Es una técnica de inmunoensayo quimioluminiscente de alta automatización, al igual que la técnica inmunoenzimática anterior presenta una muy alta sensibilidad, lo que fundamenta su utilización como tamizaje en servicios de sangre. Es frecuente el hallazgo de falsos positivos, por lo que por sí sola no es recomendable para el diagnóstico en pacientes.
- **Inmunocromatografía:** Es una técnica cualitativa para detección de anticuerpos específicos contra *Treponema pallidum*. Se basa en un sistema de reacciones inmunológicas realizadas sobre una banda por migración. Este tipo de test se

recomienda para diagnóstico rápido (point of care) sobre todo en áreas geográficas en las cuales no se dispone de otras pruebas para el diagnóstico de sífilis².

Tabla 1.- SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS EXÁMENES PARA SÍFILIS

Sensibilidad (%) según etapa clínica

Examen	SENSIBILIDAD				ESPECIFICIDAD
	Primaria	Secundaria	Latente precoz	Latente tardía	
VDRL ³	80 (70-87)	100	80 (71-100)	71 (37-94)	98 %
RPR ²	86 (81-100)	100	80 (53-100)	73 (36-96)	98 %
FTA-Abs ²	98 (93-100)	100	100	96	99 %
MHA-TP ²	82 (69-90)	100	100	94	99 %
ELISA ⁴	92 (88-97)	100	99 (96-100)	100	99 %
QUIMIOLUMINISCENCIA ⁵	97,5	100	100	100	99%

* entre paréntesis resultados variables reportados.

Observaciones sobre Inmunocromatografía: De acuerdo a estudios internacionales presenta una sensibilidad variable de un 84.5 a un 97.7% y especificidad de un 93.4 a 98%. El desempeño de estos tests rápidos dependerá de los antígenos recombinantes utilizados y el formato de la prueba utilizado. No se recomienda su uso en este algoritmo.

PROCESAMIENTO, ANÁLISIS DE LA MUESTRA E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El análisis de la muestra donada se realiza en el Banco o Centro de Sangre, en el caso del sector privado, el análisis se realiza en sus propios Bancos de Sangre. Para el tamizaje inicial, es recomendable escoger una técnica ampliamente automatizada que permita procesar grandes volúmenes de muestras simultáneamente.

Al realizar el procesamiento de la muestra, se pueden obtener dos resultados: un *resultado reactivo* o un *resultado no reactivo*. Se evaluará concordancia de resultados entre muestra de tubo y tubuladura de bolsa madre⁶.

Para realizar la interpretación de resultados se debe tener en cuenta el tipo de técnica utilizada y las recomendaciones incluidas por el fabricante.

En las técnicas treponémicas, un resultado **REACTIVO** corresponde a aquel que evidencia la presencia de anticuerpos/ antígenos específicos para *Treponema pallidum*, al ser sometido a un nuevo examen en el mismo laboratorio en duplicado, utilizando el mismo test de tamizaje y se obtuvo resultados "positivos" en al menos dos de los tres exámenes señalados.

Mientras que un resultado **NO REACTIVO** corresponde a la no detección de anticuerpos/antígenos específicos para *Treponema pallidum* o la muestra los contiene bajo el límite de detección de la prueba utilizada.

Toda técnica de tamizaje o monitoreo presenta factores que interfieren en sus resultados, para las técnicas treponémicas y no treponémicas éstos son presentados en el Anexo N°1.

² SDI Report, Diagnostics Evaluation Series N°1 WHO/TDR ,2003. <http://who.int/tdr/publications/documents/sdi.pdf>

³ Fuente: CDC (Center for Disease Control, Atlanta, USA)

⁴ Fuente: Manual of Clinical Microbiology, 9° Ed, 2007. Murray et Al

⁵ Sex Transm Infect 2009;85:19-23. <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/ensayo-immulite-2000-syphilis-screen-cribado-sifilis-90000994-cartas-cientificas-2011>

⁶ MINSAL 2006, Orientaciones para Centros de Sangre y Unidades de Medicina Transfusional en Chile. pp143

OBTENCIÓN DE SANGRE SEGURA

El principal objetivo de los Servicios de Sangre es la obtención de sangre segura. Con este objeto, para sífilis se instruye lo siguiente:

1) Técnica de Tamizaje: Se utilizará como técnica de primera elección las técnicas inmunoenzimáticas (Test de ELISA para treponema o Quimioluminiscencia), por ser exámenes automatizados que presentan alta sensibilidad y especificidad para todas las etapas de la enfermedad.

Corresponde al Instituto de Salud Pública definir los kits diagnósticos que cumplen con los estándares de calidad y que podrán ser utilizados por Bancos y Centros de Sangre, éstos están publicados en la página web del ISP⁷.

2) Proceso de Tamizaje: Dado que aún no existen las condiciones para el rescate efectivo de donantes, el presente algoritmo de tamizaje incluye la utilización de una sola técnica inmunoenzimática. En etapas posteriores cuando se disponga de un registro nacional de donaciones, se desarrollará un algoritmo que incluya la posibilidad del rescate real de donantes, mediante la utilización de otras técnicas complementarias.

El tamizaje para sífilis en donantes de sangre se inicia con el uso de una prueba treponémica de tipo inmunoenzimática.

Dado que los exámenes treponémicos confirman infección, pero no distinguen entre infección antigua y enfermedad actual, es necesario determinar si el donante que es reactivo a éstas técnicas, está cursando sífilis en alguna de sus etapas. Para lo anterior, si la técnica treponémica inmunoenzimática está doblemente reactiva, debe realizarse un examen no treponémico a la misma muestra.

Un resultado de VDRL o RPR **reactivo** en éste contexto, indicaría sospecha de infección activa (en curso) o serología residual. Si la prueba corresponde a un VDRL, éste debe ser titulado⁸. Con estos resultados se realiza la derivación a la atención clínica correspondiente.

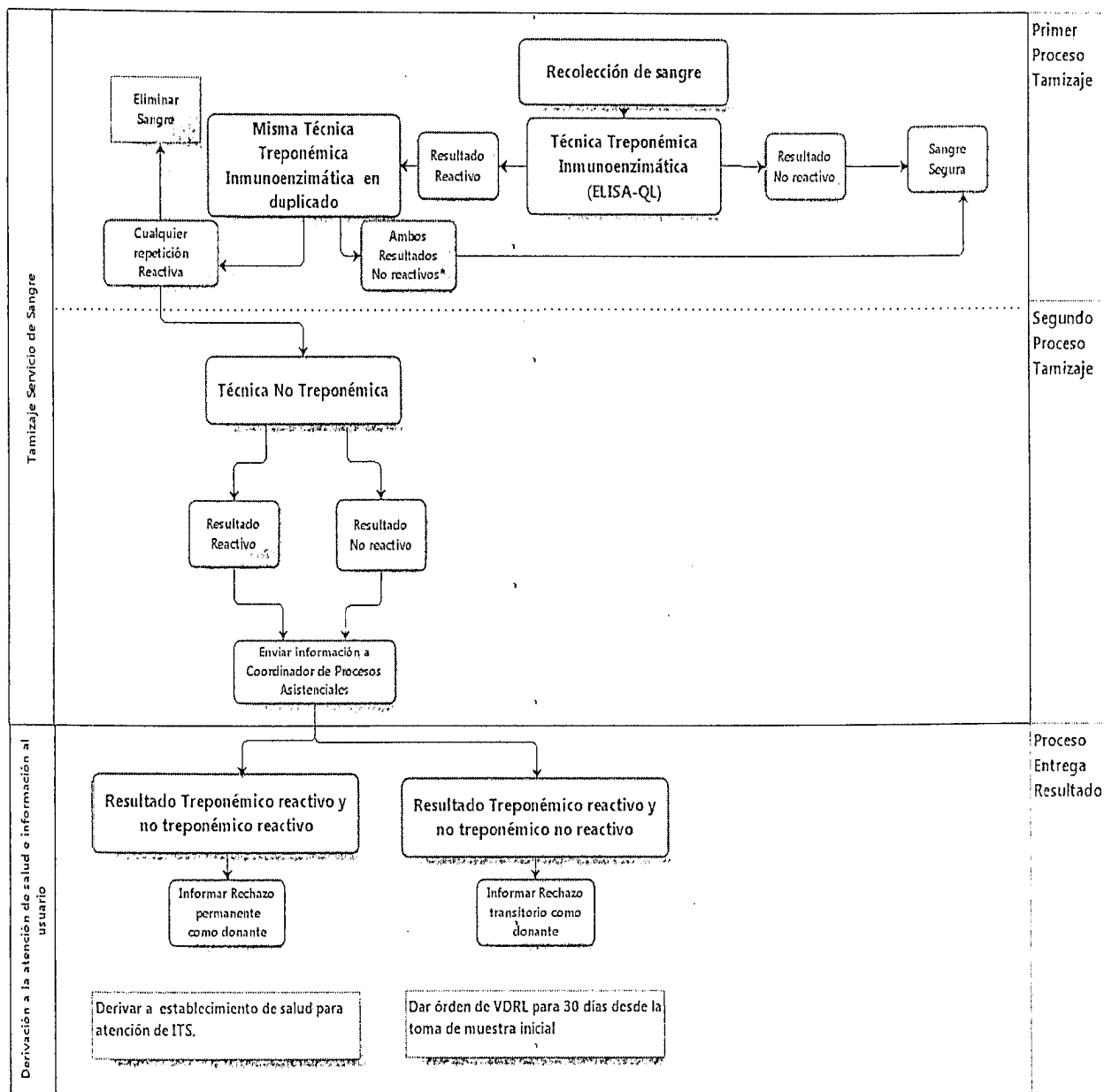
Un resultado reactivo de la técnica treponémica y VDRL o RPR no reactivo, en este contexto, indicaría la posibilidad de encontrarnos ante un falso positivo a la primera técnica de tamizaje, infección en etapas iniciales en período de ventana al VDRL/RPR y/o cicatriz serológica (sífilis antigua), por lo que el donante debe ser derivado a reevaluación serológica 30 días corridos desde la fecha del tamizaje, para determinar si debe ser derivado a tratamiento (infección actual).

A continuación, se presenta el algoritmo a seguir en el tamizaje de las unidades donadas y en la derivación del donante según sus resultados (Figura 1).

⁷Circular 4F/53 del 19 de diciembre 1995: Norma Sobre exámenes microbiológicos obligatorios a realizar a toda la sangre donada para transfusiones y otros aspectos relacionados con la seguridad microbiológica de la sangre.
<http://www.ispch.cl/circular/16300>

⁸Titulación: corresponde a la cantidad de veces que es diluida la muestra hasta negativizarse. Las diluciones se expresan en progresión geométrica.

Figura 1.- Algoritmo a seguir en tamizaje de unidades donadas.



* **Ambos resultados no reactivos:** Este resultado serológico obliga a revisar los procesos pre analíticos y analíticos involucrados.

3) Información y derivación del donante con exámenes reactivos: Dado que el diagnóstico de enfermedad se funda en el análisis de evaluación clínica, exámenes de laboratorio y antecedentes epidemiológicos, la información que se entregue al donante debe contemplar este aspecto, informando su rechazo definitivo o transitorio como donante de sangre y señalando que la derivación es necesaria para confirmar o descartar enfermedad. En ningún caso se debe entregar un diagnóstico de sífilis basándose exclusivamente en los resultados de los exámenes.

Los Servicios de Sangre que realizaron el tamizaje deben enviar una nómina semanal de los datos de los donantes con resultados reactivos al lugar de origen de la extracción de sangre para generar el mecanismo que evite una nueva donación de este usuario y al coordinador de procesos asistenciales del Servicio de Salud o a quien se designe en la función en la

institución que originó la muestra para seguimiento de los casos, **información al usuario**, derivación a la atención clínica que corresponda según normativa vigente⁹ y cierre de casos.

En situaciones donde el donante tenga domicilio en un lugar perteneciente a un Servicio de Salud o región diferente al lugar donde se obtuvo la donación, es responsabilidad del coordinador de procesos del lugar de la donación informar a la Dirección del Servicio de Salud correspondiente¹⁰, para hacer seguimiento **información al usuario**, derivación a la atención clínica que corresponda según normativa vigente¹¹ y cierre de casos.

El envío debe ser resguardando la confidencialidad de la información (envío mediante documento reservado).

Tabla 2.- Tabla de información al usuario según resultado de exámenes

<i>Responsabilidad: Coordinador de Procesos Asistenciales del lugar de origen de la donación</i>		
Treponémica (Elisa-QL)	No treponémica	Información al Usuario
Reactiva	Reactiva	<ul style="list-style-type: none"> - Informar rechazo permanente como donante. - Informar que es necesaria la evaluación médica para confirmar o descartar enfermedad actual. - Derivar a establecimiento de la red para atención de ITS.
Reactiva	No Reactiva	<ul style="list-style-type: none"> - Informar rechazo transitorio como donante. - Informar que es necesario realizar un nuevo examen no treponémico a 30 días del examen inicial para descartar enfermedad actual que al momento del primer tamizaje pudiera estar en etapas muy iniciales. - Dar orden de examen de VDRL. - Derivar a establecimiento de la red para realización de VDRL. - Con este VDRL de resultado reactivo derivar a establecimiento de la red para atención de ITS. - Con este VDRL de resultado no reactivo se descarta sífilis activa, pero no descarta otras patologías o condiciones que dan un resultado reactivo a las técnicas treponémicas (Ver Anexo N°1). - Derivar a la red asistencial correspondiente para evaluación clínica (sospecha morbilidad) distinta de ITS.

Opción re inclusión del donante: El Servicio de Sangre puede recibir un donante con rechazo transitorio sin antecedentes clínicos de sífilis, quien puede ser re estudiado en el respectivo Servicio de Sangre un año después de la donación reactiva inicial. Este estudio contempla una muestra de sangre (previa a la donación) para ser sometida a tamizaje por la técnica treponémica inmunoenzimática (ELISA-QL). Un resultado reactivo indica rechazo como donante. Un resultado no reactivo permite aceptar donación y reingresar al donante.

A contar de la fecha de recepción de esta circular, entrará en vigencia la realización del procedimiento descrito. El ISP realizará las actividades propias de su rol, como supervisión, capacitación y control de calidad, **no asumiendo procesos del algoritmo de tamizaje en Servicios de Sangre**. Por lo que se instruye definir los mecanismos de derivación y coordinación necesarios, así como garantizar el fiel registro de los datos y optimizar el funcionamiento de los establecimientos involucrados tanto en la obtención de sangre segura, como la atención de los casos reactivos en la respectiva Red Asistencial.

⁹Orientaciones para los procesos claves en las enfermedades transmisibles por sangre, Minsal, 2011. http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/Orientaciones_para_procesos_claves_enf_trans_por_sangre.pdf

¹⁰ Orientaciones para los procesos claves en las enfermedades transmisibles por sangre: Infección por virus Hepatitis B, Hepatitis C, HTLV1, Enfermedad de Chagas y Sífilis. Minsal, 2011.

¹¹Orientaciones para los procesos claves en las enfermedades transmisibles por sangre, Minsal, 2011. http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/Orientaciones_para_procesos_claves_enf_trans_por_sangre.pdf

Se anexa bibliografía de consulta (Anexo 2).

Sin otro particular y agradeciendo de antemano su colaboración en dar la más amplia difusión a esta Circular, saluda atentamente



ANGÉLICA VERDUGO SOBRAL
SUBSECRETARÍA DE REDES ASISTENCIALES

DR. PEDRO CROCCO ABALOS
SUBSECRETARIO (S) DE SALUD PÚBLICA



DISTRIBUCIÓN:

- SERVICIOS DE SALUD (29)
- SEREMIS DE SALUD (15)
- SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
- SUBSECRETARÍA DE REDES ASISTENCIALES
- INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
- DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
- DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA
- DIVISIÓN DE GESTIÓN DE LAS REDES ASISTENCIALES
- DIVISIÓN DE ATENCIÓN PRIMARIA
- DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA
- DEPARTAMENTO ENFERMEDADES TRANSMISIBLES
- DEPARTAMENTO GES Y REDES DE ALTA COMPLEJIDAD
- DEPARTAMENTO DE GESTIÓN DE PROCESOS CLÍNICOS INTEGRADOS
- DEPARTAMENTO EPIDEMIOLOGÍA
- OF DE PARTES

ANEXO 1: CAUSAS DE REACCIONES FALSO POSITIVAS EN TEST SEROLOGICOS PARA SÍFILIS

TEST NO TREPONÉMICOS	TEST TREPONÉMICOS
Adicción a las drogas	Adicción a las drogas
Anormalidades de inmunoglobulinas	Brucelosis
Artritis reumatoide	Cirrosis
Brucelosis	Edad avanzada
Chancroide	Embarazo
Colitis ulcerosa	Enfermedad de Lyme
Edad avanzada	Escleroderma
Embarazo	Fiebre recurrente
Endocarditis bacteriana	Herpes genital
Enfermedad cardíaca reumática (fiebre)	Hiperglobulinemia
Enfermedades causadas por Rickettsias	Inmunizaciones
Hepatitis	Lepra
Inmunizaciones	Leptospirosis
Lepra	Lupus eritematoso sistémico
Linfogranuloma venéreo	Malaria
Lupus eritematoso sistémico	Mononucleosis infecciosa
Mononucleosis infecciosa	Otras treponematosis como pinta y pian
Neumonía viral	Tiroiditis
Otras treponematosis como pinta y pian	
Paperas	
Pneumonía pneumocócica	
Poliarteritis nodosa	
Púrpura trombocitopénico idiopático	
Sarampión	
Tiroiditis	
Tuberculosis	
Tumores maligno	
Uso de drogas endovenosas	
Varicela	
Vasculitis	

Fuente: S Ratnam. The laboratory diagnosis of siphylis. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005; 16(1):44-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095002/>

ANEXO 2: BIBLIOGRAFIA DE CONSULTA

1. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, Blanco AJ, Floriano F, Sairosse 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.* febrero de 2006;84(2):97-104.
2. CDC. Discordant Results from Reverse Sequence Syphilis Screening --- Five Laboratories, United States, 2006--2010 [Internet]. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6005a1.htm>
3. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. *Clin Infect Dis.* 15 de septiembre de 2010;51(6):700-8.
4. Mabey D, Peeling RW, Ballard R, Benzaken AS, Galban E, Chagalucha J, et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sex Transm Infect.* diciembre de 2006;82(Suppl 5):v13-6.
5. Soendjojo A, Boedisantoso M, Ilias MI, Rahardjo D. Syphilis d'emblée due to blood transfusion. Case report. *Br J Vener Dis.* 6 de enero de 1982;58(3):149-50.
6. Lee K, Park H, Roh EY, Shin S, Park KU, Park MH, et al. Characterization of Sera with Discordant Results from Reverse Sequence Screening for Syphilis. *BioMed Res Int.* 27 de diciembre de 2012;2013:e269347.
7. Orton SL, Liu H, Dodd RY, Williams AE, ARCNET Epidemiology Group. Prevalence of circulating *Treponema pallidum* DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. *Transfusion (Paris).* 1 de enero de 2002;42(1):94-9.
8. Binnicker MJ. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis.* febrero de 2012;25(1):79-85.
9. Tong M-L, Lin L-R, Liu L-L, Zhang H-L, Huang S-J, Chen Y-Y, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* abril de 2014;58(8):1116-24.
10. U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry - Recommendations for Screening, Testing, and Management of Blood Donors and Blood and Blood Components Based on Screening Tests for Syphilis [Internet]. 2014. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM340993.pdf>
11. 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.* octubre de 2007;59(2):123-6.
12. It Is Time To Use *Treponema*-Specific Antibody Screening Tests for Diagnosis of Syphilis. *J Clin Microbiol.* enero de 2012;50(1):2-6.
13. Murray PR, Baron EJ, et al. *Manual of Clinical Microbiology.* Washington, D.C.: ASM Press; 2007.
14. Ministerio de Salud de Chile. Normas de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) [Internet]. Santiago de Chile: Editorial Atenas Ltda; 2008. 116 p.
15. Ministerio de Salud. Orientaciones para los procesos claves en las enfermedades transmisibles por sangre. Chile; 2010. 74 p.

