

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Evaluación de la sensibilidad y especificidad de reactivos para la determinación de anticuerpos para Chagas en los Bancos de Sangre

Gendler, S. A.<sup>1\*</sup>; Trinca, A. P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hemoterapia e Inmunohematología, Dto. de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital J. A. Fernández, GCABA

**Contacto:** Bioq. Silvina A. Gendler. email: gendlersa@hotmail.com

## RESUMEN

El mal de Chagas es una enfermedad endémica común en toda América causada por un protozoo, el *Trypanosoma cruzi*, no hay método de referencia para su diagnóstico. Objetivo: analizar cuál sería el par serológico más conveniente por su sensibilidad para el tamizaje y elegir que reacción funcionaría mejor para elevar la especificidad del diagnóstico en una segunda etapa. Materiales y métodos: Se testearon en paralelo con distintos reactivos Cincuenta y dos (52) muestras de nuestra seroteca y Ciento treinta y ocho (138) muestras frescas, recién extraídas. Se utilizaron reactivos comerciales para Aglutinación de Partículas de Gelatina, Hemoaglutinación Indirecta y ELISA. Resultados: Sensibilidades relativas individuales para los reactivos oscilaron entre el 75,00 % y el 100,00 % y entre el 91,67 y 100,00 % para el par serológico. Las especificidades relativas estuvieron comprendidas entre el 56,82 y el 90,78% para el par serológico, consiguiéndose valores de hasta el 98,45 % por agregado de una 3ª reacción. Conclusiones/discusión: Si se realizara el tamizaje con un solo reactivo recomendamos tener mucho cuidado en la elección del mismo dada la amplia dispersión de resultados en cuanto a la sensibilidad. El par serológico incrementa la sensibilidad en todos los casos. La introducción de la tercer reacción incrementa los valores de Especificidad y Valor predictivo Positivo, pero en ningún caso llega al 100,00 %.

**Palabras clave:** Chagas, sensibilidad, especificidad, tamizaje, anticuerpos

## ABSTRACT

Chagas disease is a common endemic disease in Latin America caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*. Currently, there is no gold standard for its diagnosis. The aim of this study was to analyze which would be the most sensitive serological pair for screening and choose which would work best to raise reaction specificity of diagnosis in a second step. A total of 52 samples from our preserved sera collection and 138 freshly extracted samples were tested in parallel with different reagents. Commercial reagents for Gelatin Particle Agglutination, Indirect Hemagglutination and ELISA were used. The relative individual sensitivity of the reagents oscillated between 75 and 100%, whereas that for serological pairs was between 91.67 and 100%. Specificity values for serological pairs ranged from 56.82 to 90.78%, reaching values of up to 98.45% when adding a third reaction. If the screening is done with a single reagent, we recommend being very careful in its selection, given the wide dispersion of results in terms of sensitivity. The serological pair increased the sensitivity in every case. The introduction of the third reaction increased the specificity values and the positive predictive value, but never reached 100%.

**Keywords:** Chagas, sensitivity, specificity, screening, antibody.

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa  
ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM  
Código Bibliográfico: RByPC  
Fecha de Recepción:  
17/06/2014.  
Fecha de Aceptación:  
20/10/2014

## Introducción

El mal de Chagas es una enfermedad endémica común en toda América (se extiende desde el sur de los Estados Unidos hasta la provincia de Santa Cruz)<sup>1</sup> Tradicionalmente se ha considerado a esta enfermedad como una patología social estrechamente vinculada con el subdesarrollo, pero actualmente se puede presentar como una infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos, ya sea por terapéuticas inmunosupresoras o en inmunodeficiencias adquiridas por otras causas.<sup>1,2,3</sup>

Esta parasitosis es causada por un protozoo, el *Trypanosoma cruzi*, cuyo reservorio está constituido por mamíferos selváticos, rurales y domésticos<sup>4</sup>. El vector lo constituye un insecto hemíptero hematófago (familia: Reduviidae - subfamilia: Triatominae). En la República Argentina, el triatomi-neo más adaptado a la vivienda humana, y por ende, el de mayor importancia en la transmisión natural de la enfermedad de Chagas al hombre es el *Triatoma infestans*, conocido comúnmente con el nombre de vinchuca.<sup>5</sup>

La infección vectorial se inicia cuando el hombre es pica-

do por una vinchuca infectada, la cual, luego de una ingesta abundante de sangre, y debido a la presión que este líquido ejerce sobre el resto de su aparato digestivo, emite deyecciones sobre la piel o mucosas con gran cantidad de flagelados. Debido a la sensación de prurito provocada por la picadura, se produce el rascado y la formación de micro heridas en la piel del huésped a través de las cuales el *Trypanosoma cruzi* puede alcanzar el torrente sanguíneo.

Posteriormente el parásito invade diversas células (células no-fagocíticas y fagocíticas), se replica durante el estadio de amastigote y posteriormente se diferencia al estadio de tripomastigote, estos tripomastigotes son liberados cuando la célula se rompe.

Los tripomastigotes circulantes (sanguíneos) pueden invadir otras células del huésped o pueden ser captadas por otra vinchuca, la que, posteriormente, podrá infectar a un nuevo huésped cerrando de esta manera el ciclo biológico.<sup>6,7,8</sup>

El mal de Chagas se caracteriza, desde el punto de vista clínico por evolucionar pasando por diversos períodos clínicos: agudo, latente o inaparente crónico. Un gran porcentaje de las personas infectadas va a permanecer en el estado de infección, sin llegar a manifestar síntomas de enfermedad.<sup>9,10</sup>

La fase aguda de la infección por *Trypanosoma cruzi* se caracteriza por la presencia de parásitos en sangre en concentración elevada, la cual puede ser detectada por métodos parasitológicos directos como los métodos de concentración. Como regla general, la fase aguda se inicia en el momento de adquirir la infección por cualquiera de sus vías. Otras formas de presentación, como la reactivación de una infección crónica en un paciente inmunodeficiente, tiene algunas similitudes con la fase aguda de la primoinfección [reagudización]. En cuanto a la presentación clínica, la misma puede ser sintomática, oligosintomática o asintomática, siendo esta última la forma clínica más frecuente.<sup>6,11</sup>

La fase crónica comienza cuando la parasitemia se vuelve indetectable por los métodos parasitológicos directos por concentración. En esta fase, la infección es detectable principalmente por métodos serológicos [que demuestran la respuesta inmunológica del huésped frente al parásito] y también por métodos moleculares. Debido a que la mayoría de las infecciones agudas por *Trypanosoma cruzi* ocurren en forma asintomática, una gran proporción de las personas infectadas son diagnosticadas en la fase crónica. La mayor parte de las personas con infección crónica cursan el resto de su vida en forma asintomática. Aproximadamente el 30 % de estas personas desarrollarán lesión de órganos (principalmente a nivel cardíaco y/o digestivo) en un plazo de 10 a 20 años, con signos y síntomas de expresión variada. De acuerdo con ello, esta fase se clasifica en dos formas clínicas: con patología demostrada y sin patología demostrada [anteriormente llamada forma indeterminada].<sup>10,11,12</sup>

Otra forma de transmisión de la enfermedad es la transfusional. Por eso es obligatorio el tamizaje para Chagas en los bancos de sangre de la región. En nuestro país la ley de

sangre [22990/83] y su reglamentación,<sup>13,14</sup> establecen la obligatoriedad del tamizaje con dos pruebas que contemplen la detección de antígenos diferentes y distintos principios. Ésta recomienda que en caso de realizarse dos pruebas de ELISA, se deberá utilizar una prueba de ELISA recombinante y una prueba de ELISA de lisado de parásito.

Entre las reacciones serológicas para tamizaje que se comercializan en Argentina se encuentran disponibles: microELISA de lisado de parásito o de péptidos recombinantes, Hemoaglutinación Indirecta (HAI.), Aglutinación de Partículas de Gelatina (APG.), Aglutinación Directa (AD.), quimioluminiscencia, etc.<sup>15,16,17,18,19</sup>

Por otra parte, para poder caracterizar como chagásico a un enfermo de etapa crónica antes se utilizaba como *método de referencia* la inmunofluorescencia indirecta (IFI.), pero al aparecer el ELISA, que es más sensible que ésta última, la enfermedad quedó sin prueba confirmatoria y hoy se acepta como chagásico a aquel paciente que tiene positivas por lo menos dos de tres reacciones serológicas.<sup>7,20,21,22</sup>

Dado el limitado valor predictivo positivo, es necesaria la confirmación serológica mediante dos métodos que utilicen antígenos distintos para efectuar el diagnóstico definitivo. En caso de discrepancia debería utilizarse una tercera técnica.<sup>7,15</sup>

## Objetivo

Evaluar la calidad de algunos reactivos para el tamizaje de la enfermedad de Chagas de uso frecuente en los Bancos de Sangre de nuestro país. En base a dicha evaluación, analizar cual es el par serológico más conveniente por su sensibilidad para el tamizaje y cual/es reactivos son los recomendables como tercer reacción, y que en una segunda etapa nos permita, aumentar la especificidad diagnóstica con la finalidad última de derivar para tratamiento a quienes en realidad lo necesitan, y no generar ansiedad en aquellos que resulten Falso positivo (FP).

## Materiales y métodos

- a) **Muestras:** Se testearon en paralelo con distintos reactivos sueros obtenidos con las siguientes características:
- i) Panel 1: conformado por cincuenta y dos (52) muestras reactivas o indeterminadas para a-*trypanosoma cruzi* de nuestra seroteca. Éstas fueron seleccionadas al azar, para evitar sesgo por reactivo utilizado para el tamizaje en el período en que fueron incorporadas. En la tabla I se indican las reacciones que resultaron repetidamente reactivas (RR.) y motivaron su inclusión en dicha seroteca. A estos marcadores se los llamará de aquí en más tamizaje inicial (TI.). Las muestras fueron conservadas a -18°C desde su detección/obtención hasta su uso en este trabajo. Para su realización se descongelaron, homogeneizaron y procesaron en paralelo (tamizaje posterior o TP.) con los reactivos y aparatos mencionados en los apartados b) y c) de esta sección. Dicho panel se

puede dividir en 2 grupos de sueros (Parte superior de tabla II):

(1) Grupo A: constó de 24 muestras que durante el tamizaje inicial resultaron RR para Chagas por dos métodos.

(2) Grupo B: lo integraron 28 sueros RR para una sola reacción del citado TI.

Por falta de *gold standard*, para las finalidades del presente trabajo, se consideró, para todo caso, a las muestras del grupo A como verdadero positivo (VP) y a la del grupo B como falsos positivos.

ii) Panel 2: Ciento treinta y ocho (138) muestras frescas, extraídas en el momento. En los casos en que resultaron reactivas se conservaron a 5°C para su repetición al día siguiente (ver parte inferior de la tabla II). Estas por carecer de un tamizaje previo fueron clasificadas en 3 grupos:

(1) VN (N=132) que resultaron no reactivas (Nr) con todos los reactivos usados,

(2) VP (N=3) que resultaron reactivas (Rr) con por lo menos dos de los reactivos usados

(3) FP (N=3) que resultaron Rr con solo uno de los reactivos usados por caso

Tabla I. Panel 1

TAMIZAJE INICIAL		
RUTINA	REACCIONES RR	N
HAI W - BIOS	BIOS	1
	HAI W	2
	HAI W - BIOS	5
HAI W-BX LIS	BX LIS	3
	HAI W	2
	HAI W-BX LIS	5
SER-BIOS	BIOS	5
	SER	4
	SER-BIOS	7
SER-BX REC	BX REC	7
	SER	1
	SER-BX REC	5
SER-WREC	SER-WREC	2
	WREC	3

■ Resultados originales de las reacciones de los pares serológicos al momento del tamizaje para los sueros extraídos de la seroteca del servicio. Referencias= BIOS: BiosChile, BX LIS: Biomerieux lisado, BX REC: Biomerieux recombinante, HAI W: HAI Wiener lab, SER: APG Serodia-Siemens, W REC: Wiener lab recombinante, RR resultado en tamizaje inicial Reactivo.

b) **Reactivos:** Se utilizaron los siguientes reactivos comerciales: APG Serodia-Siemens (SER.); HAI Wiener lab (HAIW.), y ELISAS recombinantes Biomerieux Wiener lab y Biokit (BX REC, W rec., y BK.) y de lisado del parásito (BX LIS. y W lis.). Sus características técnicas se pueden ver en la tabla III. Se debe aclarar que el reactivo de ELISA recombinante de

Tabla II

		Reactivos testeados							N
		SER	HAIW	BIOS	BX REC	BX LIS	W lis	BK	
panel 1	grupo A	RR	RR	d	RR	RR	RR	NR	2
		RR	RR	RR	RR	RR	RR	d	1
		RR	RR	RR	RR	RR	NT	RR	2
		RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	14
		RR	NR	NR	RR	RR	RR	RR	1
		RR	RR	RR	RR	RR	RR	NR	2
		NR	RR	RR	RR	RR	RR	NR	1
		NR	RR	NR	RR	RR	RR	NR	1
	grupo B	HET	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2
		d	RR	NR	RR	RR	RR	RR	1
		RR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2
		RR	NR	RR	NR	RR	NR	NR	1
		RR	NR	NR	d	RR	RR	NR	1
		RR	RR	NR	NR	NR	NR	NR	1
		NR	HET	NR	NR	RR	NR	NR	1
		NR	RR	NR	RR	RR	NT	RR	1
		NR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	1
		NR	RR	RR	RR	RR	RR	d	1
		NR	RR	NR	RR	RR	RR	RR	1
		NR	RR	NR	NR	d	d	NR	1
		NR	NR	d	NR	NR	NT	RR	1
		NR	NR	d	RR	RR	d	NR	1
		NR	NR	RR	RR	RR	RR	d	1
		NR	NR	RR	RR	RR	NT	RR	1
		NR	NR	RR	RR	RR	RR	NR	1
		NR	NR	RR	RR	RR	NR	NR	1
		NR	NR	NR	RR	RR	RR	NR	1
		NR	NR	NR	NR	RR	NR	NR	2
		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2
		NR	NR	NR	NR	NR	NT	NR	1
panel 2	VP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	NT	2
		RR	NR	RR	RR	RR	RR	NT	1
	FP	NR	NR	NR	RR	NR	NT	NT	1
		NR	NR	NR	RR	NR	NR	NR	1
		NR	NR	NR	NR	RR	NR	NT	1
	VN	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	15
		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NT	101
		NR	NR	NR	NR	NR	NT	NT	15
		NR	NT	NR	NR	NR	NR	NT	1

■ Resultados de la prueba en paralelo realizada con todos los reactivos estudiados sobre los sueros de seroteca (fondo rosa y celeste-) y los sueros frescos recién extraídos (fondo blanco). A las muestras de seroteca, se las dividió en VP (fondo rosa) y FP (fondo celeste) Adentro de las de fondo blanco (sin TI), se consideró V+ a aquellas con más de 2 RR, y F+ a aquellas con uno solo, Referencias= BIOS: BiosChile, BX LIS: Biomerieux lisado, BX REC: Biomerieux recombinante, HAI W: HAI Wiener lab, SER: APG Serodia-Siemens, W REC: Wiener lab recombinante, n: cantidad de muestras para cada combinación de resultados RR: Reactivo, NR: No Reactivo, NT: no procesado, HET: Heterofilia, D: resultado en zona gris para EIA o dudoso para aglutinación indirecta boton del 50% del fondo de pocillo

**Tabla III.** Reactivos utilizados y sus características técnicas

código	Marca y modelo	Soporte	Tipo de reactivo	Características antigénicas
SER	Serodia-Siemens	Partículas de gelatina	Aglutinación indirecta	Ag inactivados
HAIW	Chagatest HAI, Weiner lab	Glóbulos rojos de carnero	Aglutinación indirecta	Ag citoplasmáticos
BIOS	Test ELISA para Chagas III, Bios chile	Microtiras de poliestireno	microELISA	Extractos totales de las cepas T.cruzi Tulahuen y Mn incluyendo Ag de membrana altamente inmunogénicos.
BX REC	Chagatek .recombinante, Biomerieux	Microtiras de poliestireno	microELISA	Ag. Recombinantes obtenidos por métodos de 3° generación, que representan epitopes inmunodominantes correspondientes a los estadios epimastigote y tripomastigote de diferentes cepas del T. c.
BX LIS	Chagatek, Biomerieux	Microtiras de poliestireno	microELISA	Lisado de T cruzi (Ag citoplasmáticos y de membrana)
W lis	Chagatest ELISA, Weiner lab	Microtiras de poliestireno	microELISA	Antígenos de <i>T. cruzi</i> , correspondientes a zonas altamente conservadas entre distintas cepas
W REC*	Chagatest ELISA, Weiner lab	Microtiras de poliestireno	microELISA	Antígenos recombinantes (1, 2, 13, 30, 36 y SAPA), obtenidos por técnica de ADN recombinante a partir de proteínas específicas de los estadios epimastigote y tripomastigote del T. cruzi, correspondientes a zonas altamente conservadas entre distintas cepas
BK	BioELISA Chagas, Biokit	Microtiras de poliestireno	microELISA	Recombinante

\*solo se utilizó en el tamizaje inicial

Weiner lab sólo se utilizó en el tamizaje inicial de algunas muestras del panel 1. Todos los reactivos se utilizaron siguiendo las instrucciones del fabricante.

c) **Automatización:** se usó Davinci Quatro (DVQ.) de Biomerieux para BX LIS y REC y ETIMAX de WM Argentina para BK y BIOS. Las reacciones de partida del panel 1 se hicieron con BEP 2000 (WM) y DVQ; APG y HAIW se procesaron en forma manual. Tanto los automatizadores, como la adaptación de los kits a los mismos, habían sido validados previamente a este trabajo.

d) **Cálculos:**

i) Las fórmulas utilizadas para los cálculos de sensibilidad (S.), especificidad (E.) y valores predictivos positivos (VPP.) y negativos (VPN.) se pueden ver en la tabla IV. Los cálculos realizados se hicieron tomando como un todo el total de dos paneles. Dado

que no posee *método de referencia*, deben considerarse que los parámetros calculados en realidad corresponden a S, E, VPP y VPN relativas. Para dichos cálculos se siguieron los algoritmos descritos en el cuadro 1

- ii) Teniendo en cuenta los criterios de descarte de unidades que se utilizan en los bancos de sangre para los cálculos de S y P se consideró en el caso de:
  - (1) *ELISA: reactivo a la muestra que presenta RP > 0,9 [incluye zona gris, indicado por inserto de técnica].*
  - (2) *APG y HAI: reactivo a la muestra que presenta título mayor o igual a 1/16 .y aquellas con anticuerpos heterófilos resistentes a la absorción (HRA).*
- iii) En el TP, para S de tamizaje se consideró su uso individual, simultáneo (par serológico) y para la tercer reacción (posible confirmatorio) se consideró a éste en una segunda etapa (sucesivo).

**Tabla IV.** Cálculos realizados para obtención de los parámetros de calidad de los reactivos

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad \text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

#### 4) Resultados:

- a) El panel 1 constaba de dos grupos de muestras A y B. (ver tabla II)
  - i) A: De las 24 muestras procesadas de éste grupo, resultaron RR: 22 para SER, 23 para HAI W, 22 para BIOS, 24 para BX REC y BX lis, 22 para W lis (todas las procesadas en éste caso), y 18 para BX.
  - ii) B: puede subdividirse a las 19 muestras de este gru-

**Tabla V.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada reactivo en uso individual

Reactivo	Sensibilidad (IC95%)	Valor predictivo negativo (IC95%)	Especificidad (IC95%)	Valor predictivo positivo (IC95%)
BX REC	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>90,74</b> (86,28-95,20)	<b>64,29</b> (49,79-78,78)
BX LIS	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>88,27</b> (83,32-93,23)	<b>93,83</b> (90,12-97,53)
W lis	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>92,91</b> (88,67-97,14)	<b>71,43</b> (56,46-86,40)
SER	<b>92,59</b> (82,71-102,47)	<b>98,72</b> (96,95-100,48)	<b>95,06</b> (91,73-98,40)	<b>75,76</b> (61,14-90,38)
HAIW	<b>92,59</b> (82,71-102,47)	<b>98,70</b> (96,91-100,49)	<b>94,41</b> (90,86-97,96)	<b>73,53</b> (58,70-88,36)
BIOS	<b>92,59</b> (82,71-102,47)	<b>98,70</b> (96,91-100,49)	<b>93,83</b> (90,12-97,53)	<b>71,43</b> (56,46-86,40)
BK	<b>75,00</b> (57,68-92,32)	<b>85,37</b> (74,55-96,18)	<b>79,55</b> (67,63-91,46)	<b>66,67</b> (48,89-84,45)

■ Resultados después de determinar de S, E y VPn, VPP y CI 95 % de cada uno, calculado sobre ambos paneles como un todo. Los parámetros informados son relativos a los resultados informados en el tamizaje inicial por falta de método de referencia.

po en 2 fracciones:

(1) Una de 19 muestras porque en el TP obtuvieron dos o más resultados RR. Estos son: 4 para SER, 9 para HAIW (de éstas 1 tuvo HRA), 10 para BIOS, 13 para BX REC, 16 para BX lis, 10 para W lis (so-

bre 15 procesadas en éste caso), y 9 para BX.

(2) La otra fracción consta de 9 muestras procesadas [8 para W lis] y resultaron RR en el TP: 4 para SER (de estas 2 tuvieron HRA), y 2 para BX LIS. Las restantes fueron NR en todos los casos.

**Tabla V.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada reactivo en uso individual

par serológico de aplicación simultánea		Sensibilidad (IC 95%)	Valor Predictivo Negativo (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor Predictivo Positivo (IC 95%)
BX REC	W lis	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>91,55</b> (86,97-96,12)	<b>67,57</b> (52,48-82,65)
	BX LIS	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>87,12</b> (81,97-92,26)	<b>56,25</b> (42,22-70,28)
	BK	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>65,91</b> (51,90-79,92)	<b>61,54</b> (46,27-76,81)
HAIW	W lis	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>90,78</b> (86,00-95,56)	<b>65,79</b> (50,71-80,87)
	BIOS	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>90,74</b> (86,28-95,20)	<b>64,29</b> (49,79-78,78)
	BX REC	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>88,34</b> (83,42-93,27)	<b>58,70</b> (44,47-72,92)
	BX LIS	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>87,04</b> (81,66-92,21)	<b>56,25</b> (42,22-70,28)
	BK	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>70,45</b> (56,97-83,94)	<b>64,86</b> (49,48-80,25)
BX LIS	W lis	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>88,73</b> (83,53-93,93)	<b>60,98</b> (46,04-75,91)
	BK	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>56,82</b> (42,18-71,45)	<b>55,81</b> (40,97-70,66)
W lis	BK	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>74,36</b> (60,65-88,06)	<b>68,75</b> (52,69-84,81)
SER	HAIW	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>90,74</b> (86,28-95,20)	<b>64,29</b> (49,79-78,78)
	W lis	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>88,73</b> (83,53-93,93)	<b>60,98</b> (46,04-75,91)
	BX REC	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>87,12</b> (81,97-92,26)	<b>56,25</b> (42,22-70,28)
	BX LIS	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>85,28</b> (79,84-90,72)	<b>52,94</b> (39,24-66,64)
	BIOS	<b>96,30</b> (89,17-103,42)	<b>99,32</b> (97,99-100,65)	<b>89,57</b> (84,88-94,26)	<b>60,47</b> (45,85-75,08)
	BK	<b>91,67</b> (80,61-102,72)	<b>93,33</b> (84,41-102,26)	<b>63,64</b> (49,42-77,85)	<b>57,89</b> (42,20-73,59)
BIOS	W lis	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>90,85</b> (86,10-95,59)	<b>65,79</b> (50,71-80,87)
	BX REC	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>88,96</b> (84,15-93,77)	<b>60,00</b> (45,69-74,31)
	BX LIS	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>100,00</b> (100,00-100,00)	<b>87,12</b> (81,97-92,26)	<b>56,25</b> (42,22-70,28)
	BX	<b>95,83</b> (87,84-103,83)	<b>96,77</b> (90,55-102,99)	<b>68,18</b> (54,42-81,94)	<b>62,16</b> (46,53-77,79)

■ Resultados de calcular S, E y VP+, VP- y IC 95 % de cada uno, calculado sobre ambos paneles como un todo, para dos reacciones en forma simultánea [par serológico]. Los parámetros informados son relativos a los resultados informados en el tamizaje inicial por falta de método de referencia.

**Tabla VII. S, E y VPN y VPP de tres técnicas sobre panel 1 y 2 (par serológico simultáneo y tercer técnica sucesiva) ordenado según valores decrecientes de E.**

par de tamizaje	BX REC	BIOS	BX REC	HAIW	BIOS	BX LIS	BIOS	HAIW	HAIW	HAIW	SER	BX REC	SER	SER	BIOS
3° reac conf	SER	SER	SER	SER	SER	W lis	W lis	W lis	BX LIS	BIOS	HAIW	W lis	BIOS	BX REC	HAIW
<b>Sensibilidad (IC95%)</b>	<b>76,32</b> (62,80-89,83)	<b>83,33</b> (71,16-95,51)	<b>75,00</b> (61,58-88,42)	<b>75,00</b> (61,58-88,42)	<b>73,17</b> (59,61-86,73)	<b>82,35</b> (68,75-95,17)	<b>80,00</b> (66,75-93,25)	<b>80,00</b> (66,75-93,25)	<b>80,56</b> (67,63-93,48)	<b>76,32</b> (62,80-89,83)	<b>79,49</b> (66,81-92,16)	<b>68,42</b> (53,64-83,20)	<b>75,68</b> (61,86-89,68)	<b>73,68</b> (59,68-87,69)	<b>68,29</b> (54,05-82,54)
<b>Especificidad (IC95%)</b>	<b>98,45</b> (96,32-100,58)	<b>98,05</b> (95,87-100,23)	<b>98,00</b> (95,76-100,24)	<b>97,99</b> (95,73-100,24)	<b>97,99</b> (95,73-100,24)	<b>97,74</b> (95,22-100,27)	<b>97,39</b> (95,15-100,27)	<b>97,39</b> (95,15-100,27)	<b>97,39</b> (95,15-100,27)	<b>97,35</b> (94,86-99,83)	<b>96,85</b> (94,79-98,91)	<b>96,09</b> (93,81-98,39)	<b>96,05</b> (92,74-99,45)	<b>96,03</b> (92,99-99,14)	<b>95,95</b> (92,77-99,12)
<b>Valor predictivo positivo (IC95%)</b>	<b>93,55</b> (84,90-102,20)	<b>90,91</b> (81,10-100,72)	<b>90,91</b> (81,10-100,72)	<b>90,91</b> (81,10-100,72)	<b>90,91</b> (81,10-100,72)	<b>90,32</b> (79,91-100,73)	<b>90,32</b> (79,91-100,73)	<b>90,32</b> (79,91-100,73)	<b>87,88</b> (76,74-99,01)	<b>87,88</b> (76,74-99,01)	<b>87,88</b> (76,74-99,01)	<b>87,88</b> (76,74-99,01)	<b>87,88</b> (76,74-99,01)	<b>87,88</b> (76,74-99,01)	<b>87,88</b> (76,74-99,01)
<b>Valor predictivo negativo (IC95%)</b>	<b>93,38</b> (89,20-97,56)	<b>96,18</b> (93,18-99,18)	<b>93,63</b> (89,45-97,45)	<b>93,59</b> (89,45-97,45)	<b>92,99</b> (89,00-96,99)	<b>95,59</b> (92,14-99,04)	<b>94,85</b> (91,14-98,57)	<b>94,81</b> (91,14-98,57)	<b>95,51</b> (92,26-98,76)	<b>94,23</b> (90,57-97,89)	<b>93,89</b> (89,79-97,99)	<b>91,11</b> (86,31-95,91)	<b>94,19</b> (90,51-97,88)	<b>93,55</b> (89,68-97,42)	<b>91,61</b> (87,25-95,98)
par de tamizaje	SER	SER	SER	BX LIS	HAIW	BIOS	BX REC	BX REC	SER	SER	BIOS	SER	BX LIS	BX REC	HAIW
3° reac conf	HAIW	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	BX LIS	BX LIS	BX LIS	BX REC	W lis	BX LIS	BX REC
<b>Sensibilidad (IC95%)</b>	<b>69,05</b> (55,07-83,03)	<b>78,13</b> (63,80-92,45)	<b>78,13</b> (63,80-92,45)	<b>73,53</b> (58,70-88,36)	<b>71,43</b> (56,46-86,40)	<b>71,43</b> (56,46-86,40)	<b>65,79</b> (50,71-80,87)	<b>67,50</b> (52,98-82,02)	<b>81,82</b> (68,66-94,98)	<b>78,79</b> (64,84-92,74)	<b>72,22</b> (57,99-86,85)	<b>71,05</b> (56,63-85,47)	<b>70,59</b> (55,27-85,90)	<b>67,50</b> (52,98-82,02)	<b>67,50</b> (52,98-82,02)
<b>Especificidad (IC95%)</b>	<b>95,92</b> (92,72-99,12)	<b>95,56</b> (92,08-99,03)	<b>95,52</b> (92,08-99,03)	<b>95,45</b> (91,90-99,01)	<b>95,42</b> (91,84-99,00)	<b>95,42</b> (91,84-99,00)	<b>95,35</b> (91,71-99,00)	<b>95,30</b> (91,46-98,14)	<b>94,90</b> (91,46-98,14)	<b>94,87</b> (91,41-98,33)	<b>94,77</b> (91,24-98,30)	<b>94,74</b> (91,19-98,29)	<b>94,74</b> (90,94-98,53)	<b>94,67</b> (91,07-98,26)	<b>94,63</b> (91,01-98,25)
<b>Valor predictivo positivo (IC95%)</b>	<b>82,86</b> (70,37-95,34)	<b>80,65</b> (66,74-94,55)	<b>80,65</b> (66,74-94,55)	<b>80,65</b> (66,74-94,55)	<b>80,65</b> (66,74-94,55)	<b>80,65</b> (66,74-94,55)	<b>79,41</b> (65,82-93,00)	<b>77,14</b> (63,23-91,05)	<b>76,47</b> (62,21-90,73)	<b>76,47</b> (62,21-90,73)	<b>76,47</b> (62,21-90,73)	<b>76,47</b> (62,21-90,73)	<b>76,47</b> (62,21-90,73)	<b>76,47</b> (62,21-90,73)	<b>76,47</b> (62,21-90,73)
<b>Valor predictivo negativo (IC95%)</b>	<b>91,56</b> (87,17-95,95)	<b>94,85</b> (91,14-98,57)	<b>94,81</b> (91,07-98,56)	<b>93,33</b> (88,17-97,54)	<b>92,59</b> (87,01-97,17)	<b>92,59</b> (87,01-97,17)	<b>90,44</b> (85,50-95,38)	<b>91,61</b> (87,25-95,98)	<b>95,48</b> (91,09-99,87)	<b>95,48</b> (91,09-99,87)	<b>95,48</b> (91,09-99,87)	<b>95,48</b> (91,09-99,87)	<b>95,48</b> (91,09-99,87)	<b>95,48</b> (91,09-99,87)	<b>95,48</b> (91,09-99,87)
par de tamizaje	HAIW	SER	SER	BIOS	SER	SER	HAIW	BX REC	BIOS	SER	BIOS	HAIW	BX REC	BIOS	HAIW
3° reac conf	BIOS	W lis	W lis	BX REC	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	SER	SER	W lis	W lis	W lis	W lis
<b>Sensibilidad (IC95%)</b>	<b>72,22</b> (57,59-86,85)	<b>84,38</b> (71,79-96,96)	<b>78,57</b> (65,84-91,30)	<b>75,68</b> (62,94-88,42)	<b>78,79</b> (65,84-91,54)	<b>85,71</b> (72,13-99,29)	<b>76,47</b> (62,21-80,73)	<b>71,79</b> (57,67-85,92)	<b>71,79</b> (57,67-85,92)	<b>70,27</b> (55,54-85,00)	<b>86,21</b> (73,86-98,56)	<b>75,76</b> (63,40-88,12)	<b>78,13</b> (65,80-90,45)	<b>71,43</b> (58,46-84,40)	<b>71,43</b> (58,46-84,40)
<b>Especificidad (IC95%)</b>	<b>94,12</b> (90,39-97,85)	<b>94,07</b> (90,09-98,06)	<b>93,88</b> (89,00-97,75)	<b>93,55</b> (88,00-97,10)	<b>93,28</b> (88,00-97,52)	<b>93,28</b> (88,00-97,52)	<b>93,18</b> (88,88-97,48)	<b>93,10</b> (88,88-97,48)	<b>93,10</b> (88,88-97,48)	<b>93,08</b> (88,71-97,44)	<b>92,54</b> (88,43-96,99)	<b>92,48</b> (88,09-96,99)	<b>92,48</b> (88,09-96,99)	<b>92,42</b> (87,91-96,94)	<b>92,37</b> (87,82-96,91)
<b>Valor predictivo positivo (IC95%)</b>	<b>74,29</b> (59,81-88,77)	<b>77,14</b> (63,23-91,05)	<b>78,57</b> (65,84-91,30)	<b>93,33</b> (80,26-100,69)	<b>74,29</b> (59,81-88,77)	<b>78,26</b> (64,41-92,11)	<b>74,29</b> (59,81-88,77)	<b>93,33</b> (80,26-100,69)	<b>93,33</b> (80,26-100,69)	<b>74,29</b> (59,81-88,77)	<b>71,43</b> (58,46-84,40)	<b>71,43</b> (58,46-84,40)	<b>71,43</b> (58,46-84,40)	<b>71,43</b> (58,46-84,40)	<b>71,43</b> (58,46-84,40)
<b>Valor predictivo negativo (IC95%)</b>	<b>93,51</b> (89,61-97,40)	<b>96,21</b> (92,96-99,05)	<b>93,88</b> (89,00-97,75)	<b>92,37</b> (88,00-96,94)	<b>94,70</b> (88,83-98,57)	<b>95,80</b> (92,52-99,09)	<b>93,89</b> (89,79-97,99)	<b>71,05</b> (56,33-85,47)	<b>91,67</b> (87,25-96,08)	<b>96,97</b> (92,54-100,40)	<b>93,94</b> (89,05-98,83)	<b>94,62</b> (89,74-99,50)	<b>92,42</b> (87,91-96,94)	<b>92,97</b> (88,46-97,48)	<b>92,97</b> (88,46-97,48)
par de tamizaje	HAIW	W lis	SER	SER	SER	BX LIS	BIOS	HAIW	BX LIS	HAIW	SER	BX REC	SER	BIOS	HAIW
3° reac conf	BX REC	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis
<b>Sensibilidad (IC95%)</b>	<b>74,29</b> (59,81-88,77)	<b>74,29</b> (59,81-88,77)	<b>81,08</b> (68,46-93,70)	<b>91,89</b> (83,10-100,69)	<b>81,25</b> (67,73-94,77)	<b>73,53</b> (58,70-88,36)	<b>71,43</b> (56,46-86,40)	<b>82,86</b> (70,37-95,34)	<b>81,82</b> (68,66-94,98)	<b>76,32</b> (62,80-89,83)	<b>90,63</b> (80,53-100,72)	<b>76,32</b> (62,80-89,83)	<b>81,82</b> (68,66-94,98)	<b>75,00</b> (60,85-89,15)	<b>75,00</b> (60,85-89,15)
<b>Especificidad (IC95%)</b>	<b>92,37</b> (87,82-96,91)	<b>92,31</b> (87,82-96,91)	<b>92,16</b> (87,90-96,42)	<b>91,85</b> (87,24-96,47)	<b>91,73</b> (87,05-96,41)	<b>91,73</b> (87,05-96,41)	<b>91,67</b> (86,95-96,38)	<b>91,43</b> (86,85-96,01)	<b>91,39</b> (86,85-96,01)	<b>91,11</b> (86,92-96,01)	<b>90,70</b> (86,31-95,91)	<b>90,45</b> (86,09-95,84)	<b>90,45</b> (86,09-95,84)	<b>90,26</b> (85,85-94,64)	<b>90,20</b> (85,48-94,91)
<b>Valor predictivo positivo (IC95%)</b>	<b>72,22</b> (57,59-86,85)	<b>92,86</b> (83,32-102,40)	<b>71,73</b> (57,77-85,69)	<b>73,91</b> (61,22-86,60)	<b>70,27</b> (55,54-85,00)	<b>69,44</b> (54,40-84,49)	<b>69,44</b> (54,40-84,49)	<b>72,50</b> (58,40-86,60)	<b>90,00</b> (79,26-100,74)	<b>69,05</b> (55,07-83,03)	<b>70,73</b> (56,80-84,66)	<b>70,73</b> (56,80-84,66)	<b>64,29</b> (49,79-78,79)	<b>64,29</b> (49,79-78,79)	<b>64,29</b> (49,79-78,79)
<b>Valor predictivo negativo (IC95%)</b>	<b>93,08</b> (87,17-97,44)	<b>72,73</b> (67,53-87,92)	<b>95,27</b> (91,85-98,69)	<b>97,92</b> (95,45-100,25)	<b>95,38</b> (92,92-99,84)	<b>93,13</b> (88,83-97,46)	<b>92,37</b> (87,05-96,91)	<b>95,24</b> (92,92-99,84)	<b>93,88</b> (89,05-97,75)	<b>97,62</b> (95,14-100,28)	<b>92,86</b> (89,74-97,35)	<b>95,95</b> (93,48-98,42)	<b>93,92</b> (91,43-97,77)	<b>93,88</b> (91,43-97,77)	<b>93,88</b> (91,43-97,77)
par de tamizaje	BIOS	SER	HAIW	BIOS	HAIW	SER	SER	BX LIS	BX REC	BIOS	SER	W lis	W lis	BX REC	BX LIS
3° reac conf	W lis	BX REC	BIOS	BX REC	BX REC	BX REC	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis	W lis
<b>Sensibilidad (IC95%)</b>	<b>80,00</b> (66,75-93,25)	<b>81,58</b> (69,25-93,90)	<b>81,58</b> (69,25-93,90)	<b>75,61</b> (62,46-88,75)	<b>75,00</b> (61,58-88,42)	<b>59,97</b> (43,54-76,41)	<b>55,17</b> (37,07-73,27)	<b>53,33</b> (35,48-71,19)	<b>69,23</b> (54,75-83,72)	<b>50,00</b> (32,68-67,32)	<b>61,76</b> (45,43-78,10)	<b>68,57</b> (53,19-83,95)	<b>65,71</b> (49,49-81,94)	<b>57,17</b> (29,21-84,12)	<b>75,76</b> (61,14-90,38)
<b>Especificidad (IC95%)</b>	<b>90,15</b> (85,07-95,23)	<b>90,13</b> (85,39-94,87)	<b>90,07</b> (85,39-94,84)	<b>89,93</b> (85,10-94,76)	<b>89,26</b> (84,29-94,23)	<b>86,21</b> (81,79-91,63)	<b>84,38</b> (79,92-90,86)	<b>83,87</b> (79,92-90,86)	<b>82,76</b> (78,01-86,51)	<b>82,76</b> (78,01-86,51)	<b>82,35</b> (77,92-86,78)	<b>80,77</b> (76,52-85,02)	<b>80,77</b> (76,52-85,02)	<b>80,77</b> (76,52-85,02)	<b>80,00</b> (66,75-93,25)
<b>Valor predictivo positivo (IC95%)</b>	<b>68,29</b> (54,05-82,54)	<b>67,39</b> (53,84-80,94)	<b>67,39</b> (53,84-80,94)	<b>67,39</b> (53,84-80,94)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)	<b>65,22</b> (51,45-78,98)
<b>Valor predictivo negativo (IC95%)</b>	<b>94,44</b> (90,44-98,44)	<b>95,14</b> (91,63-98,65)	<b>95,10</b> (91,63-98,65)	<b>93,06</b> (88,90-97,21)	<b>93,01</b> (88,83-97,19)	<b>60,98</b> (46,04-75,91)	<b>67,50</b> (52,98-82,02)	<b>65,00</b> (50,22-79,78)	<b>66,67</b> (52,07-82,07)	<b>60,00</b> (44,82-75,18)	<b>68,29</b> (54,05-82,54)	<b>65,63</b> (49,17-82,08)	<b>63,64</b> (47,22-80,05)	<b>52,50</b> (37,02-67,98)	<b>77,78</b> (64,20-91,36)
par de tamizaje	HAIW	SER	SER	HAIW	HAIW	BIOS	SER	SER	HAIW	BX REC	BIOS	HAIW	BX LIS	SER	HAIW
3° reac conf	W lis	BX LIS	BK	BK	BK	BK	BK	BK	BK	BK	BK	BK	BK	BK	BK
<b>Sensibilidad (IC95%)</b>	<b>50,00</b> (32,68-67,32)	<b>65,52</b> (48,22-82,82)	<b>73,53</b> (58,70-88,36)	<b>59,38</b> (42,36-76,39)	<b>67,57</b> (52,48-82,65)	<b>70,59</b> (55,27-85,90)	<b>55,88</b> (39,19-72,57)	<b>72,22</b> (57,59-86,85)	<b>54,29</b> (37,78-70,79)	<b>56,25</b> (39,06-73,44)	<b>52,78</b> (36,47-69,09)	<b>69,70</b> (54,02-85,38)	<b>77,42</b> (62,70-92,14)	<b>51,43</b> (34,87-67,99)	<b>51,43</b> (34,87-67,99)
<b>Especificidad (IC95%)</b>	<b>80,00</b> (65,84-94,12)	<b>79,49</b> (65,84-94,12)	<b>79,31</b> (65,84-94,12)	<b>77,78</b> (62,94-90,62)	<b>77,42</b> (62,94-90,62)	<b>76,47</b> (62,94-90,62)	<b>76,00</b> (62,94-90,62)	<b>75,76</b> (62,94-90,62)	<b>75,00</b> (60,85-89,15)	<b>75,00</b> (60,85-89,15)	<b>74,29</b> (59,81-88,77)	<b>73,33</b> (58,46-84,40)	<b>72,73</b> (57,53-87,92)	<b>72,73</b> (57,53-87,92)	<b>72,73</b> (57,53-87,92)
<b>Valor predictivo positivo (IC95%)</b>	<b>72,73</b> (54,12-91,34)	<b>70,37</b> (53,15-87,59)	<b>78,13</b> (63,80-92,45)	<b>81,82</b> (68,68-94,98)	<b>70,37</b> (58,40-82,34)	<b>78,13</b> (63,80-92,45)	<b>70,37</b> (58,40-82,34)	<b>81,25</b> (67,83-94,77)	<b>70,37</b> (58,40-82,34)	<b>66,67</b> (53,15-79,80)	<b>70,37</b> (58,40-82,34)	<b>71,88</b> (56,30-87,45)	<b>75,00</b> (60,00-90,00)	<b>66,67</b> (48,89-84,45)	<b>66,67</b> (48,89-84,45)
<b>Valor predictivo negativo (IC95%)</b>	<b>60,00</b> (44,82-75,18)	<b>75,61</b> (62,46-88,75)	<b>75,00</b> (61,58-88,42)	<b>65,71</b> (49,99-81,44)	<b>68,29</b> (54,05-82,54)	<b>65,67</b> (51,27-80,07)	<b>72,22</b> (57,59-86,85)	<b>65,5</b>							



**Tabla VIII.** Sensibilidades y VPN individuales comparadas con la sensibilidad y VPN del par serológico

reactivo	S <sub>i</sub>	S <sub>p</sub>	VPN <sub>i</sub>	VPN <sub>p</sub>
SER	92,59%	100,0%	98,72%	100,0%
HAIW	92,59%		98,70%	
HAIW	92,59%	100,0%	98,70%	100,0%
BIOS	92,59%		98,70%	
HAIW	92,59%	100,0%	98,70%	100,0%
BK	75,00%		85,37%	
SER	92,59%	96,3%	98,72%	99,3%
BIOS	92,59%		98,70%	
BIOS	92,59%	95,8%	98,70%	96,8%
BK	75,00%		75,00%	
SER	92,59%	91,7%	98,72%	93,3%
BK	75,00%		85,37%	
BX REC*	100,00%			
BX LIS*				
W lis*				

■ S<sub>i</sub>: sensibilidad del reactivo aplicado en forma individual.

S<sub>p</sub>: sensibilidad del par serológico aplicado en forma simultánea.

VPN<sub>i</sub>: valor predictivo negativo para el reactivo aplicado en forma individual. VPN<sub>p</sub>: valor predictivo negativo del par serológico aplicado en forma simultánea. \*: Reactivos de máxima sensibilidad relativa y valor predictivo negativo en forma individual.

- b) Panel 2: de las 138 muestras procesadas resultaron RR: 3 para SER, 3 para BIOS, 5 para BX REC y 4 para BX LIS. Sobre 137 testeadas 2 fueron RR para HAI W. Sobre 122 testeados 3 fueron RR para W lis y sobre 16 testeados, todos resultaron NR para BK. (Ver tabla II)
- c) Con base en los resultados obtenidos en el TP de obtuvieron los siguientes resultados:
- [1] Reactivo individual (tabla V): Se obtuvieron en éste caso sensibilidades del 100,00 % sólo para 3 ELISAS: bx rec, bx lis y w lis, con VPN también del 100,00 %. Para los reactivos ser, HAIW y bios, S fue del 92,60 % y la VPN del 98,70%, mientras que con BK sólo se obtuvo una S del 75,00 % y una VPP del 85,37 %. En cuanto a las E oscilaron entre el 79,55 % y el 95,06 %, mientras que los VPP estuvieron entre el 58,70 y el 75,76 %

[2] Par serológico simultáneo (tabla VI): Se obtuvieron S de 100,00% para todos los pares serológicos excepto ser-Bios (96,30 %), ser-Bk (91,67%) y Bios-Bk (95,83 %). En cuanto a VPN, coincidió en valores en los que S = 100,00 %, mientras que en los otros tres osciló entre 93,33 y 99,32 %. Por otra parte, E varió en los pares serológicos entre el 58,82 y el 91, 55 % mientras que VPP se ubicó entre 52,94 y 68,75 %.

[3] Ternas: el tercer reactivo se agrega en forma sucesiva al par serológico inicial (tabla VII) obteniéndose E que oscilan entre 98,40 y 55,20 % y VPP que van de 60,05 a 93,55 %.

**Tabla IX.** Especificidad: duplas vs ternas

EPs	SER+HAIW		SER+BIOS		SER+BX REC		SER+BX LIS		SER+W lis		SER+BK	
	90,74%		89,57%		87,12%		85,28%		88,73%		63,64%	
Et	BIOS	95,92%	HAIW	96,05%	HAIW	96,03%	HAIW	94,87%	HAIW	95,52%	HAIW	76,47%
	BX REC	93,88%	BX REC	92,16%	BIOS	94,74%	BIOS	94,90%	BIOS	95,56%	BIOS	79,41%
	BX LIS	93,20%	BX LIS	92,16%	BX LIS	90,13%	BX REC	90,45%	BX REC	91,85%	BX REC	64,71%
	W lis	96,85%	W lis	94,07%	W lis	93,28%	W lis	92,75%	BX LIS	91,11%	BX LIS	64,71%
	BK	86,21%	BK	82,35%	BK	76,47%	BK	79,49%	BK	84,38%	W lis	73,33%

EPs	HAIW+BIOS		HAIW+BX REC		HAIW+BX LIS		HAIW+W lis		HAIW+BK	
	90,74%		88,34%		87,04%		90,78%		70,45%	
Et	SER	97,35%	SER	97,99%	SER	97,39%	SER	97,71%	SER	93,10%
	BX REC	91,39%	BIOS	94,63%	BIOS	94,12%	BIOS	95,42%	BIOS	79,31%
	BX LIS	90,07%	BX LIS	89,26%	BX REC	90,20%	BX REC	92,37%	BX REC	68,97%
	W lis	93,18%	W lis	92,37%	W lis	92,48%	BX LIS	91,60%	BX LIS	65,52%
	BK	72,73%	BK	75,00%	BK	77,78%	BK	80,00%	W lis	76,00%

EPs	BIOS+BX REC		BIOS+BX LIS		BIOS+W lis		BIOS+BK		W lis+BK	
	88,96%		87,12%		90,85%		68,18%		74,36%	
Et	SER	97,99%	SER	98,05%	SER	97,73%	SER	93,55%	SER	92,31%
	HAIW	95,95%	HAIW	94,77%	HAIW	95,42%	HAIW	77,42%	HAIW	80,77%
	BX LIS	89,93%	BX REC	90,26%	BX REC	91,67%	BX REC	58,06%	BIOS	80,77%
	W lis	93,08%	W lis	92,54%	BX LIS	90,15%	BX LIS	58,06%	BX REC	61,54%
	BK	70,97%	BK	75,00%	BK	82,76%	W lis	70,37%	BX LIS	61,54%

EPs	BX REC+BX LIS		BX REC+W lis		BX REC+BK		BX LIS+W lis		BX LIS+BK	
	87,12%		91,55%		65,91%		88,73%		56,82%	
Et	SER	98,00%	SER	98,45%	SER	93,10%	SER	97,74%	SER	91,43%
	HAIW	95,30%	HAIW	96,09%	HAIW	82,76%	HAIW	95,45%	HAIW	80,00%
	BIOS	94,67%	BIOS	95,35%	BIOS	72,41%	BIOS	94,74%	BIOS	74,29%
	W lis	92,42%	BX LIS	90,70%	BX LIS	55,17%	BX REC	91,73%	BX REC	60,00%
	BK	75,76%	BK	80,77%	W lis	64,00%	BK	83,87%	W lis	67,74%

■ EPs: especificidad del par serológico aplicado en forma simultánea.

Et: especificidad alcanzada por el agregado de tercer técnica en una segunda etapa.

Tabla X. VPP: duplas vs ternas

VPP <sub>PS</sub>	SER+HAIW		SER+BIOS		SER+BX REC		SER+BX LIS		SER+W lis		SER+BK	
	64,29%		60,47%		56,25%		52,94%		60,98%		57,89%	
VPP <sub>T</sub>	BIOS	82,86%	HAIW	82,35%	HAIW	82,35%	HAIW	76,47%	HAIW	80,65%	HAIW	75,00%
	BX REC	78,57%	BX REC	71,43%	BIOS	77,14%	BIOS	77,14%	BIOS	80,65%	BIOS	78,13%
	BX LIS	78,26%	BX LIS	73,91%	BX LIS	67,39%	BX REC	64,29%	BX REC	70,27%	BX REC	68,42%
	W lis	88,57%	W lis	77,14%	W lis	74,29%	W lis	71,43%	BX LIS	70,73%	BX LIS	71,43%
	BK	85,19%	BK	77,78%	BK	70,37%	BK	70,37%	BK	76,19%	W lis	75,00%

VPP <sub>PS</sub>	HAIW+BIOS		HAIW+BX REC		HAIW+BX LIS		HAIW+W lis		HAIW+BK	
	64,29%		58,70%		56,25%		65,79%		64,86%	
VPP <sub>T</sub>	SER	87,88%	SER	90,91%	SER	87,88%	SER	90,32%	SER	93,33%
	BX REC	69,05%	BIOS	77,14%	BIOS	74,29%	BIOS	80,65%	BIOS	81,82%
	BX LIS	67,39%	BX LIS	65,22%	BX REC	64,29%	BX REC	72,22%	BX REC	76,32%
	W lis	74,29%	W lis	71,43%	W lis	71,43%	BX LIS	72,50%	BX LIS	76,19%
	BK	66,67%	BK	70,37%	BK	70,37%	BK	72,73%	W lis	81,25%

VPP <sub>PS</sub>	BIOS+BX REC		BIOS+BX LIS		BIOS+W lis		BIOS+BK		W lis+BK	
	60,00%		56,25%		65,79%		62,16%		68,75%	
VPP <sub>T</sub>	SER	90,91%	SER	90,91%	SER	90,32%	SER	93,33%	SER	92,86%
	HAIW	82,35%	HAIW	76,47%	HAIW	80,65%	HAIW	78,13%	HAIW	82,76%
	BX LIS	67,39%	BX REC	64,29%	BX REC	69,44%	BX REC	65,79%	BIOS	82,14%
	W lis	74,29%	W lis	71,43%	BX LIS	68,29%	BX LIS	69,05%	BX REC	69,70%
	BK	66,67%	BK	66,67%	BK	76,19%	W lis	75,00%	BX LIS	72,97%

VPP <sub>PS</sub>	BX REC+BX LIS		BX REC+W lis		BX REC+BK		BX LIS+W lis		BX LIS+BK	
	56,25%		67,57%		61,54%		60,98%		55,81%	
VPP <sub>T</sub>	SER	90,91%	SER	93,55%	SER	93,33%	SER	90,32%	SER	90,00%
	HAIW	79,41%	HAIW	83,87%	HAIW	84,38%	HAIW	80,65%	HAIW	78,13%
	BIOS	77,14%	BIOS	80,65%	BIOS	75,00%	BIOS	77,42%	BIOS	71,88%
	W lis	71,43%	BX LIS	70,73%	BX LIS	69,05%	BX REC	69,44%	BX REC	63,16%
	BK	70,37%	BK	76,19%	W lis	71,88%	BK	76,19%	W lis	68,75%

■ VPP<sub>PS</sub> : valor predictivo positivo del par serológico aplicado en forma simultánea, VPP<sub>T</sub> : valor predictivo positivo alcanzado por el agregado de una tercer técnica en segunda etapa.

## Conclusiones/Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos tenemos aquí claramente tres clases de reactivos de acuerdo a su sensibilidad como técnica única:

- S = 100,00 % (BX rec, BX lis, W lis)
- S entre 90,00 y 100,00 % (ser, HAI w, Bios)
- S menor del 90,00 % (BK)

En algunos países latinoamericanos, por ley sólo se hacen una reacción de tamizaje para Chagas en banco de sangre. A partir de estos resultados se recomienda tener mucho cuidado en la elección del reactivo, dada la amplia dispersión de resultados en cuanto a la sensibilidad. Por otra parte consideramos que debe seguirse trabajando, desde la industria de reactivos, en mejorar la sensibilidad de las técnicas y la calidad de los antígenos seleccionados para la elaboración de los kits comerciales.

Sería deseable contar con reactivos que permitieran alcanzar una S= 100% (como Bx rec, Bx lis, W lis) pero en caso de que no se tenga acceso a los mismos, de los resultados obtenidos se puede ver como el agregado de un segundo reactivo al tamizaje (par serológico) incrementa la sensibilidad en todos los casos en que el valor basal para las técnicas individuales es inferior a 100%. Por ello es útil su agregado para tamizaje en banco de sangre, sobre todo cuando se parte de reactivos comerciales que por su conformación no llegan a cubrir todo el espectro de Ac, aumentando así sensiblemente el VPN como se aprecia en los casos de los pares ser-HAI, HAI Bios, HAI Bk, (ver tablas VIII). Aunque se debe ser muy cuidadoso en este tipo de análisis ya que puede encontrarse con casos como el del par ser- BK donde

S y VPN del par es menor que el de su mejor componente individual, o casos como Bios-Bk en que la S aumenta y el VPN baja por el agregado de la segunda reacción, esto podría explicarse en parte por el diferente N usado en el TP para cada reactivo. De los pares analizados para el tamizaje sólo tres no alcanzan el 100,0 % en cuanto a S y VPN y son los pares: Ser-Bios (95,8 - 96,8 %), Ser-Bk (91,7 - 93,3 %) y Bios-Bk (95,8 - 96,8%). Estos pares serológicos no serían recomendables para su uso en banco de sangre.

Atentos a la función primordial de los laboratorios de tamizaje de infecciosas de los bancos de sangre, es prioritario realizar la pesquisa de infecciones transmisibles, utilizando los reactivos más sensibles desarrollados por la tecnología (ver cuadro 2). Una vez cumplida esta consigna, se tendrán hemocomponentes aceptados para su uso transfusional, porque todas las pruebas (entre ellas las de Chagas) resultaron No Reactivas, y un pequeño grupo de hemocomponentes rechazados con pruebas RR. Si tenemos en cuenta que detrás de todo hemocomponente descartado hay un donante, y que no siempre RR es sinónimo de positivo para la infección en cuestión, surge la necesidad de confirmar de alguna manera este resultado preliminar. En estos momentos en que se trabaja en fidelizar donantes, privilegiando al que es altruista y de repetición, es importante poder contar con una buena discriminación entre verdaderos y falsos positivos con la finalidad de dar consejo medico/clínico al verdadero infectado y poder reingresar al falso positivo como donante fidelizado. Por ello, el segundo objetivo de este trabajo era encontrar qué reactivos, en una segunda etapa, mejoraban la E y el VPP respecto



del par serológico inicial con la intención de alcanzar este fin.

Si tomamos las E de los pares serológicos (tabla IX), se observa que la introducción de la tercera reacción incrementa los valores en la mayoría de los casos, pero no en todos, por lo que debe serse muy cuidadoso al diseñar un algoritmo de confirmación. Como puede verse en la tabla IX, Ser es la que más contribuye a aumentar estos parámetros mientras que BK los disminuye. En los demás casos el resultado es variable y depende de la combinación de antígenos elegida. Como el aumento, en ningún caso llega al 100,00%, cuando está presente, los resultados deben ser cuidadosamente evaluados, incluyendo no solo los resultados de la serología, sino también los datos demográficos del paciente: donde nació, donde vive y si habitó en algún momento de su vida en zona endémica. Si se tiene en cuenta los valores de VPP, (tablas X) se pueden ver los efectos positivos del agregado de una tercer reacción: en todos los casos se ha producido una mejora con Ser-HAI-Bios.

## Bibliografía

1. Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002 Jul; 97(5):603-12.
2. Teixeira ARL, Nitz N, Guimaro MC, Gomes C, CA Santos-Buch Chagas disease. *Postgrad Med J* 2006; 82:788–798
3. Morales JR Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas *Bol. Acad. Nac. de Med. de Bs As*, supl “Homenaje a S. Maza”. Año 15/10/1996, 71-88
4. GÜRTLER R. E., CECERE M. C., LAURICELLA M. A., CARDINAL M. V., KITRON U., and COHEN J. E.. Domestic dogs and cats as sources of *Trypanosoma cruzi* infection in rural northwestern Argentina. *Parasitology*. 2007 January; 134(Pt 1): 69–82. 5. Guzmán-Marín E del S., Zavala-Castro JE., Acosta-Viana KY, Rosado- Barrera M E.. Importancia de la caracterización de cepas de *Trypanosoma cruzi*. *Rev Biomed* 1999; 10:177-184.
6. Machado FS, Dutra WO, Esper L, Gollob KJ, Teixeira MM, Factor SM, Weiss LM, Nagajyothi F, Tanowitz HB, Garg NJ. Current understanding of immunity to *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease. *Semin Immunopathol*. 2012 Nov; 34(6):753-70
7. Sánchez Negrette O., Sánchez Valdéz F.J, Lacunza C. D., García Bustos M. F., Mora M. C., Uncos A. D., and Basombrío M.I A. Serological Evaluation of Specific-Antibody Levels in Patients Treated for Chronic Chagas' Disease..CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, Feb. 2008, p. 297–302
8. Carabarin Lima A. González Vázquez M.C., Baylon Pacheco L., Rosales Encina J.L.. Enfermedad de Chagas: una enfermedad olvidada. *Elementos* 84 (2011) 5-1.
9. Nunes MC, Carmo AA, Rocha MO, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 Sep; 10(9):1173-84.
10. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Jun; 45(3):286-96.
11. Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* [Enfermedad de Chagas] Ministerio de Salud de la Nación. Agosto de 2012. [http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia\\_Nacional\\_Chagas\\_version\\_27092012.pdf](http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia_Nacional_Chagas_version_27092012.pdf)
12. Moncayo A, Silveira AC Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. . *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul; 104 Suppl 1:17-30.
13. Decreto reglamentario 1338/2004 de la ley de sangre [22990]
14. Normas Administrativas y Técnicas [Resolución 865/2006 y modificatorias. Resolución 797/2013 y Resolución 139/2014]
15. Ferreira-Silva MM, Pereira GA, Lages-Silva E, Moraes-Souza H. Socioepidemiological screening of serologically ineligible blood donors due to Chagas disease for the definition of inconclusive cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Sep; 105(6):800-5.
16. Longhi SA, Brandariz SB, Lafon SO, Niborski LL, Luquetti AO, Schijman AG, Levin MJ, Gómez KA . Evaluation of in-house ELISA using *Trypanosoma cruzi* lysate and recombinant antigens for diagnosis of Chagas disease and discrimination of its clinical forms.. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Aug; 87(2):267-71
17. Ragone PG, Pérez Brandán C, Padilla AM, Monje Rumi M, Lauthier JJ, Alberti D'Amato AM, Tomasini N, Cimino RO, Romero NM, Portelli M, Nasser JR, Basombrío MA, Diosque P.. Biological behavior of different *Trypanosoma cruzi* isolates circulating in an endemic area for Chagas disease in the Gran Chaco region of Argentina. *Acta Trop*. 2012 Sep; 123(3):196-201
18. Souza RM, Amato Neto V. Discrepancies and consequences of indirect hemagglutination, indirect immunofluorescence and ELISA tests for the diagnosis of Chagas disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012 May-Jun; 54(3):141-3.
19. Remesar MC, Gamba C, Colaianni IF, Puppo M, Sartor PA, Murphy EL, Neillands TB, Ridolfi MA, Leguizamón MS, Kuperman S, Del Pozo Estimation of sensitivity and specificity of several *Trypanosoma cruzi* antibody assays in blood donors in Argentina. *AE. Transfusion* 2009 Nov; 49(11):2352-8
20. Thomas M. C., Fernández-Villegas A., Carrilero B., Maraño C., Saura D., Noya O., Segovia M., Alarcón de Noya B., Alonso C., and López M. C. Characterization of an Immunodominant Antigenic Epitope from *Trypanosoma cruzi* as a Biomarker of Chronic Chagas' Disease Pathology.. *Clinical and Vaccine Immunology* p. 167–173
21. Coronado X, Zulantay I, Albrecht H, Rozas M, Apt W, Ortiz S, Rodríguez J, Sanchez G, Solari A. Variation in *Trypanosoma cruzi* clonal composition detected in blood patients and xenodiagnosis triatomines: implications in the molecular epidemiology of Chile. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Jun; 74(6):1008-1
22. Langhi DM Jr, Bordin JO, Castelo A, Walter SD, Moraes-Souza H, Stumpf RJ. The application of latent class analysis for diagnostic test validation of chronic *Trypanosoma cruzi* infection in blood donors. *Braz J Infect Dis*. 2002 Aug; 6(4):181-7.