

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EVALUACIÓN DE LA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE UNA PRUEBA DE
CUARTA GENERACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN DETERMINACIONES
REALIZADAS EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERÍODO
2020-2024

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de
Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar el grado y título de Especialidad
en Inmunología Clínica

MÓNICA DANIELA FLORES GUEVARA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado a mi familia, el pilar más importante de mi vida y quienes siempre me han apoyado en mis estudios de todas las maneras posibles.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, le agradezco a Dios permitirme continuar con mis estudios, llena de salud y oportunidades de crecimiento. Siempre guiando mi camino.

En segundo lugar, a mi familia por su apoyo incondicional en cada paso de mi vida personal y profesional, y haberme motivado a continuar mis estudios.

Y, en tercer lugar, a mi jefe de división, mi tutor y mis compañeros de trabajo, un excelente equipo del cual estoy muy orgullosa de formar parte y quienes no han dejado de impulsarme, motivarme y ayudarme a lo largo de mi especialidad y el desarrollo de este trabajo para ser una mejor profesional.

Sin estas personas, completar esta etapa no hubiera sido posible.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Inmunología Clínica.

Esp. Marvin Roberto Duran Delgado
Profesor tutor

Esp. Diego Morazán Fernández
Lector

Esp. Carlos Roberto Varela Briceño
Lector

MSc. Ingrid Salas Campos
Directora
Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología

MSc. Lucía Figueroa Protti
Coordinadora Especialidad en Inmunología Clínica

Mónica Daniela Flores Guevara
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
HOJA DE APROBACION	iv
TABLA DE CONTENIDOS	v
RESUMEN	viii
LISTA DE TABLAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	3
Antecedentes Históricos.....	3
Características generales del VIH.....	4
Taxonomía.....	5
Ciclo replicativo.....	6
Epidemiología del HIV a nivel mundial y nacional	9
Mecanismos de transmisión.....	10
Fisiopatología y manifestaciones clínicas	11
Fisiopatología e inmunología de la infección por VIH.....	11
Manifestaciones clínicas.....	14
Tratamiento.....	15
Diagnóstico de laboratorio del VIH	16
Cinética de marcadores diagnósticos en la infección aguda por VIH.....	17

Evolución de los inmunoensayos para la detección de anticuerpos anti-VIH.....	18
Otras pruebas de laboratorio para el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad.....	20
Diagnostico en la CCSS (situación actual)	20
Diagnostico en la CCSS (situación deseada).....	21
Herramientas para la evaluación de la exactitud diagnóstica	23
Parámetros clave: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN	24
Uso e interpretación del índice de reactividad en los inmunoensayos cualitativos ordinales.....	25
Uso de las curvas ROC para el establecimiento de un punto de corte.....	26
Concordancia diagnóstica	26
Estado de la cuestión.....	27
JUSTIFICACIÓN	29
PROBLEMA	31
OBJETIVO GENERAL	31
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
METODOLOGÍA	33
Diseño del estudio.....	33
Participantes.....	33
Población de la investigación	33
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión	33
Descripción de los inmunoensayos	34
Obtención de datos.....	35
Análisis estadístico	35
Variables estudiadas	36

Mecanismos para la descripción de la población de estudio.....	36
Concordancia diagnóstica entre el inmunoensayo VIH Ag/Ab y el VIH-WB.....	37
Metodología empleada para establecer el punto de corte óptimo de la prueba VIH Ag/Ab para predecir infección por VIH	38
Consideraciones éticas.....	39
RESULTADOS	42
Selección de la población de estudio.....	42
Parámetros demográficos.....	43
Parámetros serológicos	44
Exactitud, concordancia y validez clínica del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en comparación el estándar de referencia en las condiciones basales según el Lt.GM.DDSS.170418.	45
Exactitud y concordancia del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en comparación el estándar de referencia VIH-WB (MP diagnostics) en distintos PC de conformidad con el análisis ROC.....	47
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES	61
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	64

RESUMEN

Este estudio evaluó la exactitud diagnóstica del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) para la detección de la infección por VIH en las condiciones rutinarias del Hospital San Juan de Dios (HSJD) de la Caja costarricense del seguro social (CCSS), de conformidad con los puntos de corte (PC) definidos en el lineamiento institucional Lt.GM.DDSS.170418 donde se utiliza este inmunoensayo en un contexto con uso previsto tamizaje y en otro contexto con uso previsto confirmación. El estándar de referencia para realizar las comparaciones fue VIH-WB (MP diagnostics).

De un total de 2841 registros se analizó 1193 resultados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales 1003 fueron considerados verdaderos positivos con una mediana de punto de corte (S/CO) del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) de 97.9; y 190 fueron considerados presuntos falsos positivos con una mediana de 2.2 S/CO. Al realizar la evaluación con el PC definido por el fabricante inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) tuvo una especificidad estimada de 99.97% y considerando la seroprevalencia estimada para el HSJD en el periodo del estudio como 0.3% su valor predictivo positivo fue de 91%. En términos de exactitud y concordancia al utilizar el PC definido por fabricante (1 S/CO) se obtuvo un valor κ de Cohen de 0.273 indicativo de una concordancia regular con una exactitud de 84.64 %; mientras que al contemplar el PC del lineamiento (200 S/CO) se obtuvo un valor κ de Cohen de 0.049, indicativo de una concordancia pobre entre ambas pruebas y una exactitud de 29.10 %. Adicionalmente se evaluó el desempeño del ensayo distintos puntos de corte empleando la curva ROC, encontrando que varios PC inferiores mostraron un desempeño superior en términos de sensibilidad, costos, tiempo de respuesta y validez clínica de modo que el desempeño del VIH Ab/Ag (Architect Abbott) al PC de 200 S/CO parece ser superior únicamente en términos de reducción de los FP.

En conjunto los resultados sugieren que el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) tiene una excelente capacidad discriminativa y una concordancia adecuada con el VIH-WB (MP diagnostics) utilizando el PC definido el fabricante y considerando los objetivos globales del diagnóstico del VIH en términos de tiempo de respuesta y captación temprana de los casos que se encuentren cursando la infección en su etapa más temprana. Cualquier otro PC, incluyendo el definido por el lineamiento supracitado debería usarse como información complementaria y orientativa, pero no parece ni seguro ni eficaz emplear nuevos PC como un punto de decisión clínica. Finalmente, esta investigación evidencia varias oportunidades de mejora y optimización en el proceso del diagnóstico del VIH que podrían contribuir a robustecer este proceso en beneficio de los pacientes al promover un diagnóstico más eficiente, eficaz y seguro.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de la población según el resultado obtenido en el ensayo HIV- WB.....	44
Tabla 2. Valores del índice señal/corte (S/CO) del Architect HIV Ag/ab COMBO según resultado serológico obtenido en el WB.....	44
Tabla 3. Desempeño diagnóstico del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en distintos PC del índice S/CO, comparado con VIH-WB (HSJD, 2020–2024).....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del virión de VIH-1.....	4
Figura 2. Ciclo de replicación VIH-1.....	7
Figura 3. Cinética promedio de la aparición de los distintos biomarcadores empleados para el diagnóstico del VIH-1.....	18
Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de casos basado en la guía STARD	43
Figura 5. Comparación del índice de reactividad de los presuntos FP vs índice de reactividad de los VP	45
Figura 6. Curva ROC del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) frente al VIH-WB (MP diagnostics).....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

- AUC: Área bajo la curva (*Area under the curve*)
- CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
- CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*
- CEC-HSJD: Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios
- CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute
- ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S Food and Drugs Administration)
- FN: Falso negativo
- FP: Falso positivo
- Gp41: Glucoproteína transmembrana del VIH
- Gp120: Glucoproteína de envoltura del VIH
- HSJD: Hospital San Juan de Dios
- IN: Enzima integrasa
- IgM/IgG: Inmunoglobulina M/ Inmunoglobulina G
- J: Índice de Youden
- κ : Índice Kappa de Cohen
- LNR: Laboratorio Nacional de Referencia
- NHP: primates no humanos o non-human primates
- NPC: complejo del poro nuclear (*nuclear pore complex*)
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- P7: Proteína de la nucleocápside del VIH
- P12: Proteasa del VIH
- P24: Proteína de la cápside del VIH
- P32: integrasa del VIH
- p51/p66: Transcriptasa reversa del VIH
- PC: punto de corte
- PIC: complejo de preintegración

PPT: tracto de polipurina
PrEP: profilaxis pre exposición
PR: Enzima proteasa
ROC: Curva Característica Operativa del Receptor (*Receiver Operating Characteristics*)
RR: repetidamente reactivos
RT: transcriptasa reversa
RTC: Complejo de transcripción reversa
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
S/CO: relación señal/punto de corte (*Signal-to-Cut-off ratio*)
STARD: *Standars for Reporting Diagnostic Accuracy Studies*
TAR: terapia antiretroviral
UNAIDS: The Joint United Nations Programme on VIH/AIDS
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VN: Verdadero negativo
VP: Verdadero positivo
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

El virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se convirtió en una epidemia mundial desde 1983 cuando fue aislado e identificado por primera vez. Desde entonces, hasta el año 2023 The Joint United Nations Programme on VIH/AIDS (UNAIDS) estima que 88.4 millones de personas han sido infectadas.

Actualmente el algoritmo diagnóstico en Costa Rica que es utilizado por la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) para la infección por VIH se rige por el “Lineamiento técnico nacional para la prescripción y manejo de la prueba rápida de detección del VIH en las personas usuarias de los servicios de salud Código Lt.GM.DDSS.170418” y define el uso de dos pruebas como punto de partida, dependiendo del nivel de atención del centro (el inmunoensayo de detección de antígenos y anticuerpos anti VIH-1 y la inmunocromatografía de flujo lateral anti VIH-1) y el VIH-WB como prueba confirmatoria realizada únicamente por el Hospital San Juan de Dios (HSJD) que es el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) para el diagnóstico de VIH.

Si bien el uso de esta estrategia es apropiado para nuestro sistema de salud priorizando la sensibilidad en el tamizaje, existe un gran número de pacientes con resultados positivos en el Inmunoensayo con valores entre 1-200 S/CO (punto de corte establecido) que por lineamiento deben ser confirmadas con el VIH-WB, y aunque no se han realizado estudios oficiales al respecto, se ha observado que un gran porcentaje de estas muestras tienden a ser verdaderos positivos (VP), que tuvieron que esperar por su reporte más tiempo del necesario. Esto se traduce no solo a un mayor tiempo de espera para el paciente, sino una mayor exposición a pensamientos y sentimientos que pueden tener un efecto negativo en la cotidianidad de esa persona que espera un diagnóstico, un retraso en la oportunidad diagnóstica de una persona infectada por VIH que podría estar transmitiendo el virus sin saberlo, un retraso en el abordaje de un paciente y el inicio de su tratamiento; por último y no menos importante, un mayor gasto para el sector salud en pruebas confirmatorias que podrían ser prescindibles.

Según datos de los registros internos obtenidos del laboratorio, solo en el primer trimestre del año 2020 se realizó un total de 308 pruebas confirmatorias de VIH, de las cuales 72 tenían valores del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) entre 20-200 S/CO, resultando positivas 66 de ellas lo que representa un 91.6%.

Este estudio tiene como finalidad evaluar la exactitud diagnóstica del inmunoensayo “VIH Ag/Ab” en la población analizada en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2020 y diciembre de 2024. Para ello, se analizó su desempeño en condiciones reales, utilizando como referencia la prueba confirmatoria (VIH-WB) y la aplicación de herramientas estadísticas como la curva ROC (Curva Característica Operativa del Receptor) para determinar el punto de corte para clasificar reactividad, más adecuado para nuestra población (Roy-García et al., 2023).

Reevaluar el punto de corte con el fin de optimizar las pruebas y los tiempos de respuesta, no es algo que, de acuerdo con nuestro conocimiento, se haya realizado a nivel nacional. Sin embargo, si existen estudios de esta naturaleza en otros países, lo que insta a profundizar en los datos de nuestro país para ofrecer una actualización en el punto de corte de la prueba VIH Ag/Ab que trabaje de manera más efectiva en pro del diagnóstico temprano de los pacientes; con el objetivo de generar evidencia a nivel local que permita mejorar el uso de este inmunoensayo en nuestro contexto clínico, contribuyendo a un diagnóstico más preciso de VIH en la población costarricense y una mejor utilización de los recursos diagnósticos.

ANTECEDENTES

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Antecedentes Históricos

El virus de la Inmunodeficiencia Humana es un Lentivirus de la familia Retroviridae, aislado e identificado por primera vez en el año 1983 y desde entonces ha establecido una epidemia a nivel mundial (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten, & Stitz, 2022).

Los primeros signos de alerta de esta enfermedad surgieron en Estados Unidos a finales de 1981, correspondieron a pacientes que eran identificados como hombres homosexuales conocidos sanos, que empezaron a presentar un cuadro generalizado de pérdida de peso, anergia y linfopenia, siendo este último hallazgo el portal para una serie de enfermedades oportunistas en ellos, donde destacaban infecciones respiratorias por *Pneumocystis jirovecii*, infecciones en mucosas por *Candida albicans* y en algunos casos, manifestaciones cutáneas y perianales asociadas al Virus Herpes simplex. Posteriormente, se fueron sumando casos en diferentes regiones del país, como New York, California, San Francisco, siempre presentando un patrón de asociación a personas homosexuales y consumidores de drogas intravenosas (Marqués, 2021).

En 1984, se identificaron en África casos similares a los de Estados Unidos, pero de personas que no pertenecían a los grupos de riesgo “conocidos” hasta el momento, rompiendo con ese paradigma epidemiológico, y sumando a los grupos de riesgo a las trabajadoras sexuales en grupos heterosexuales (Marqués, 2021).

Dado que las personas que estaban presentando estos cuadros no tenían antecedentes patológicos asociados a recurrencia de infecciones ni síndromes inmunes previos, se especuló que se trataban de defectos en el sistema inmune adquiridos, acuñándose el término síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que posteriormente se asoció con el virus del VIH como agente etiológico (Marqués, 2021).

Características generales del VIH

El HIV estructuralmente es un virus esférico con un diámetro de 100-120 nm y tiene un genoma de aproximadamente 9 kb que contiene toda la información necesaria para sintetizar las 15 proteínas requeridas para la replicación y el ensamblaje de nuevos viriones en las células huésped infectadas (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

El núcleo viral está compuesto por la proteína de la cápside (p24), que contiene en su interior el genoma del VIH (consistente en dos cadenas positivas simples idénticas de ARN), la proteína de la nucleocápside (p7); y, además, ciertas enzimas indispensables para la replicación viral, como la transcriptasa reversa (p51/p66), la integrasa (p32) y la proteasa (p12) (observar Figura 1) (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022). Por otro lado, la capa exterior es conocida como la envoltura viral y consiste básicamente en una bicapa de fosfolípidos proveniente de la membrana celular de la célula huésped, en donde se encuentran la glucoproteína de envoltura gp120 y la glucoproteína transmembrana gp41 (Chinese Medical Association [CMA] & Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2022)

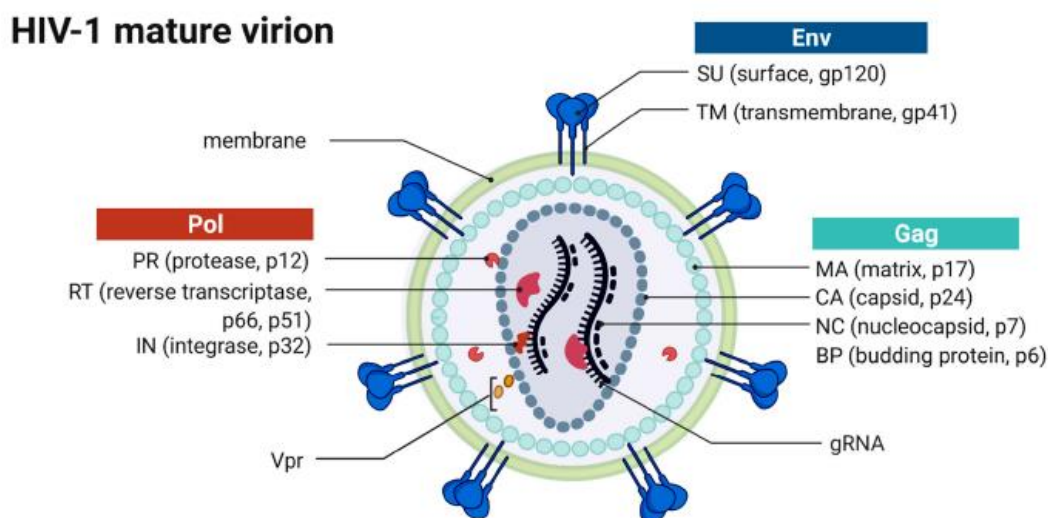


Figura 1. Estructura del virión de VIH-1. (Tomado de: Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

El genoma del virus contiene tres genes estructurales que son *gag*, *pol* y *env*, dos genes reguladores que son *tat* (transactivador de la transcripción) y *rev* (regulador de la expresión

de las proteínas del virión) y cuatro genes auxiliares: *nef* (factor regulador negativo), *vpr* (proteína viral r), *vpu* (proteína viral u) y *vif* (factor de infectividad viral). De los genes mencionados anteriormente, *vpu* es exclusivo del HIV-1 (Chinese Medical Association [CMA] & Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2022).

La elevada tasa de mutación es una de las características más importantes del VIH, ya que le permite evadir la respuesta inmune del huésped y los efectos de las intervenciones terapéuticas (fármacos) y profilácticas (los prototipos de vacunas que se han estudiado). La tasa de mutación es consecuencia de al menos cuatro características. La primera, el mecanismo de acción propenso a errores de la transcriptasa reversa ya que no tiene la capacidad de corrección, introduciendo, en promedio, una sustitución por genoma por ronda de replicación; la segunda, la alta tasa de replicación viral, que genera un elevado número de viriones al día (estimado en unos 10^{10}) en el individuo infectado; la tercera, la ocurrencia de procesos de recombinación entre dos o más virus VIH diferentes dentro del mismo individuo infectado; y en cuarto lugar, la recombinación génica entre el ADN viral y el ADN del huésped (Fanale-Belasio, Raimondo, Suligoi & Buttó, 2010).

Taxonomía

Actualmente, se sabe que existen dos linajes de este virus: VIH-1 y VIH-2; siendo el VIH-1 responsable del 95% de las infecciones a nivel global y dividiéndose en 4 grupos (M, N, O y P). De estos grupos, el M a su vez se subdivide en 9 subtipos distintos, de los cuales A, B y C constituyen alrededor del 70% de la distribución global del VIH-1 (Williams *et al* 2023). En cuanto a las principales diferencias entre ambos linajes del VIH, se pueden destacar la distribución geográfica y el progreso de la enfermedad. La infección por VIH-2 es poco frecuente, se concentra especialmente en África occidental, con casos aislados reportados en la India, Portugal, Francia y Estados Unidos (Williams *et al* 2023). Por otro lado, la infección por VIH-2 tiene una progresión muy lenta en comparación con el VIH-1, lo cual es atribuido según expertos, a diferencias de hasta el 50% entre los genes asociados a los factores de virulencia (Marqués, 2021).

Ciclo replicativo

El ciclo vital del HIV se puede simplificar en seis pasos: 1) la unión y entrada; 2) el desdoblamiento; 3) la transcripción reversa; 4) la integración del provirus; 5) la síntesis y ensamblaje de proteínas virales; y 6) la gemación (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

El primer paso del ciclo es posible mediante una fusión de membranas, que es la estrategia empleada por los virus envueltos, como es el caso del VIH, para lograr entrar a su célula blanco, que con este virus en particular corresponden a aquellas células que expresen moléculas de CD4 en su superficie, incluyendo a los macrófagos, células de la microglía (células inmunitarias del cerebro) y los linfocitos T CD4+ también llamados cooperadores que funcionan como reguladores esenciales en la respuesta inmune humoral y celular (Hokello *et al.*, 2024). En los linfocitos cooperadores se produce la mayor parte de la replicación viral, lo que provoca una disminución progresiva en sus conteos y con ello, un deterioro de la función del sistema inmune, provocando que la capacidad de prevenir infecciones con otros patógenos se vea afectada (Chinese Medical Association [CMA] & Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2022)

El VIH emplea como proteína de fusión su glucoproteína de envoltura (Env) que es sintetizada como un precursor (gp160), que va a ser cortado por una proteasa en dos subunidades: la subunidad de unión al receptor (gp120) y la subunidad de fusión (gp41) (Xiao, Cai & Chen, 2021).

La entrada a la célula está condicionada por la unión de la gp120 al receptor CD4 y al co-receptor (CCR5 o CXCR4) de su célula blanco (observar Figura 2). Dicha unión, induce una serie de cambios conformacionales y eventos de replegamiento en gp41 que permiten la fusión del virión con la membrana de la célula hospedero generando un poro de fusión a través del cual todo el contenido del virión es liberado en el citoplasma celular (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022; Xiao *et al.*, 2021).

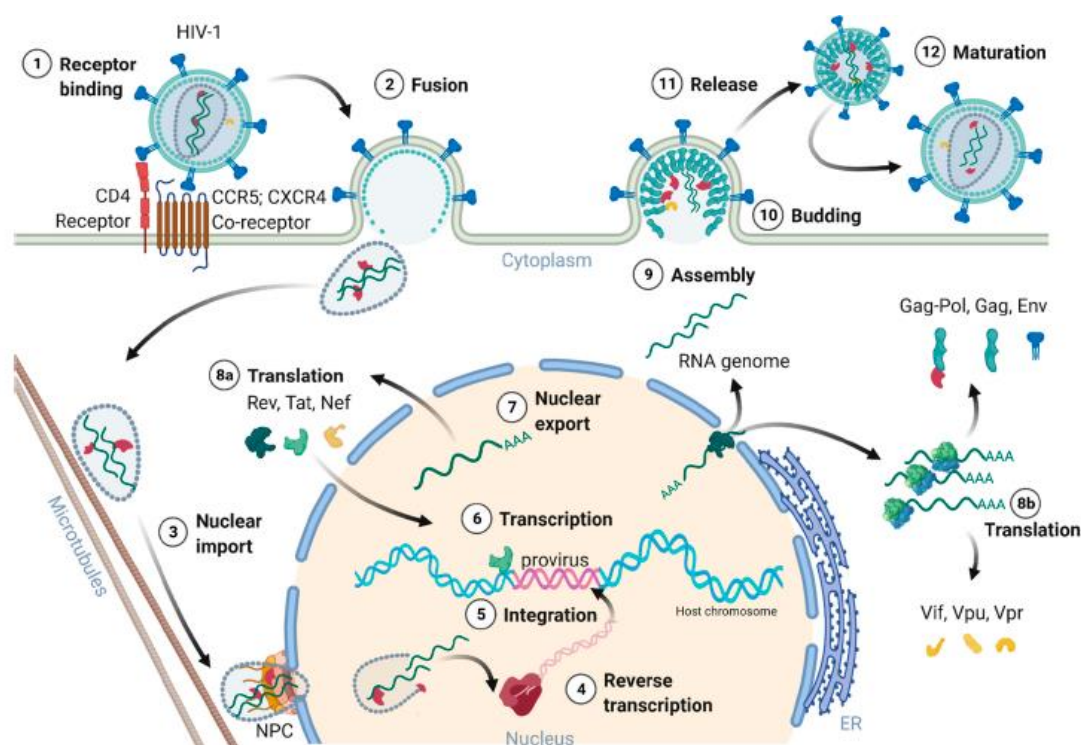


Figura 2. Ciclo de replicación VIH-1. (Tomado de: Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

Una vez adentro, la cápside viral viaja a lo largo de los microtúbulos de la célula hacia el complejo del poro nuclear (NPC por su nombre en inglés “nuclear pore complex”), en donde interactúa con dos proteínas del complejo (Nup358 y Nup62) permitiendo que se dé el segundo paso del ciclo, el desdoblamiento, provocando que se desarme parcialmente la cápside y libere su contenido en el núcleo celular, lugar en donde se llevara a cabo el siguiente paso: la transcripción reversa (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

El complejo de la proteína de la cápside del VIH y su contenido se denomina complejo de transcripción reversa (RTC) y es liberado cuando el núcleo de la cápside se degrada para poder llevar a cabo la conversión de su ARN genómico en ADNc por medio de la enzima transcriptasa reversa (RT) (Hokello *et al.*, 2024).

La transcripción reversa es iniciada por el ARNt celular, que, tras unirse al sitio de unión del cebador, genera una molécula híbrida de ARN-ADN. Posteriormente la enzima ARNasa H, que forma parte de la holoenzima RT, degrada la cadena de ARN dentro del híbrido ARN-ADN. Finalmente, en un proceso conocido como transferencia de primera cadena, la

terminación fuerte de la cadena negativa del ADN se desplaza para preparar la síntesis de la cadena negativa del ADNc viral y los fragmentos de ARN resultantes de la síntesis de la cadena negativa se unen a secuencias ricas en purina llamadas tracto de polipurina (PPT) para iniciar la síntesis del ADNc viral de cadena positiva, resultando en ADNc proviral bicatenario conocido como provirus, gracias a la acción de la ADN polimerasa dependiente del ADN de la RT (Hokello *et al.*, 2024).

La desintegración completa de la cápside no ocurre inmediatamente después de la entrada del núcleo viral al citoplasma, sino que la transcripción reversa inicia mecánicamente su desmontaje para la integración (Hokello *et al.*, 2024).

Estudios sobre la dinámica de la infección de VIH han revelado que la proteína de la cápside es la que permite el acoplamiento del núcleo del complejo de preintegración (PIC) a la envoltura nuclear favoreciendo su localización en sitios transcripcionalmente activos de la cromatina para facilitar el siguiente paso del ciclo, la integración de los transcritos virales en el genoma del huésped, de manera que puedan ser transcritos por la célula huésped y exportados desde el núcleo (Rossi, Meuser, Cunanan & Cocklin, 2021).

Este proceso requiere de diferentes mediadores, para empezar, el ADNc del VIH entra al núcleo como PIC con la ayuda de Vpr que se encarga de mediar las interacciones con la maquinaria de importación nuclear de la célula huésped. Después, es la enzima integrasa (IN) del PIC la que cataliza la reacción de integración del ADNc del virus en el cromosoma de la célula huésped, un paso de suma importancia para la multiplicación del retrovirus (Hokello *et al.*, 2024).

Tras la integración del provirus, este puede tomar dos rutas, o permanece silenciado transcripcionalmente y entra en latencia o inicia la producción de nuevos viriones. Las células con infección latente sirven como reservorios virales, resistiendo la erradicación durante la terapia antiretroviral (TAR) y por el sistema inmunitario debido a la ausencia de expresión de la proteína viral diana. La latencia se induce por la infección de células en reposo que no permiten una transcripción viral eficiente, por la inactividad de los sitios de integración proviral, el silenciamiento epigenético y por la diferenciación de las células inmunitarias efectoras infectadas a células de memoria en reposo, respectivamente. Sin embargo, la

transcripción y la replicación del provirus pueden reactivarse (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

Cuando el curso viral sigue sin latencia, las enzimas celulares reparan las brechas de nucleótidos entre el provirus recién integrado y el cromosoma huésped para completar el proceso de integración, dando como resultado un provirus que será la plantilla para la síntesis de especies de ARNm viral, que codifican un conjunto de proteínas estructurales, accesorias y reguladoras del virus, necesarias para la replicación y la virulencia, que serán sintetizadas como parte del quinto paso del ciclo (Hokello *et al.*, 2024).

La maduración de ese virión para generar uno completamente infeccioso, es posible gracias a la proteasa viral, que divide a la poliproteína en sus componentes funcionales más pequeños, formando la cápside viral que se ensambla en el cono de fullereno. (Rossi *et al.*, 2021).

El paso final en el proceso de ensamblaje del virión es la gemación y la salida de las nuevas partículas de virión a través de la membrana plasmática celular, proceso durante el cual, el virión adquiere una porción de la membrana celular derivada del huésped que contiene las gp120 y gp41 virales, necesarias para la posterior infección de la célula diana. Las moléculas de los nuevos viriones del VIH-1 maduran posteriormente para convertirse en partículas de VIH completamente infecciosas (Hokello *et al.*, 2024).

La maduración inicia mediante la autoactivación de la proteasa (PR) viral, que separa secuencialmente las proteínas precursoras Gag y Gag-Pol, liberando las enzimas virales RT e IN y las proteínas estructurales p17-MA, p24-CA y p7-NC. Las proteínas de la cápside se ensamblan encapsulando el genoma viral, así como las enzimas RT e IN (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022). En esta etapa, el virión del VIH-1 concluye la infección celular productiva, y ya formado y madurado puede reiniciar el ciclo vital e infectar otra célula huésped (Rossi *et al.*, 2021).

Epidemiología del HIV a nivel mundial y nacional

UNAIDS estima que un total de 91.4 millones de personas han sido infectadas desde sus inicios hasta el año 2024, afectando desde niños recién nacidos hasta adultos mayores y

murieron 630 000 personas por enfermedades relacionadas con la etapa SIDA, la cual sin duda es la mayor complicación de la infección por VIH. Para este mismo año, se encontraban aproximadamente 40.8 millones de personas a nivel global viviendo con esta infección (UNAIDS, 2025).

Actualmente, a nivel mundial se ha observado un panorama alentador en cuanto a los casos de nuevas infecciones por VIH, con cifras de 1.3 millones de personas nuevas infectadas en el año 2024, en comparación con el mayor pico alcanzado en el año 1996, que fue de 3.4 millones de personas, lo que representa una disminución de un 61% en casos nuevos.

Durante la última década, además, se han producido cambios epidemiológicos significativos relacionados en primer lugar a los avances en la TAR, siendo el más importante el acceso acelerado al tratamiento universal, especialmente en las regiones más afectadas por la epidemia; y en segundo lugar, a nivel de prevención, ya que como parte de la estrategia de prevención combinada impulsada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha promovido la implementación universal de la profilaxis pre exposición (PrEP) (Blamey *et al.*, 2024).

En este sentido, la OMS ha establecido las metas 95-95-95 para el año 2030, lo que implica lograr el diagnóstico del 95% de las personas que se infectan con VIH, que 95% de ellos tenga acceso a TAR y que 95% de los usuarios de TAR logre supresión virológica. El acceso a TAR ha aumentado progresivamente en el tiempo y para fines del 2022 el 76% de las personas infectadas con VIH en todo el mundo y 72% en Latinoamérica estaban con TAR, dando como resultado, que las muertes relacionadas a esta infección hayan disminuido también, en un 52% desde 2010 y un 69% desde 2004, evitándose unos 20 millones de muertes en las últimas dos décadas (Blamey *et al.*, 2024).

Mecanismos de transmisión

Aunque el virus fue identificado en los años 80, se cree que su transmisión a humanos inició desde mucho antes, entre los años 1920-1940, por medio de múltiples eventos de transmisión zoonótica del virus de Inmunodeficiencia de primates a humanos, a partir de chimpancés de África Central y monos de África del este (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022). La principal vía de transmisión del VIH entre humanos es por contacto sexual a través de las superficies mucosas; también se ha descrito transmisión vía vertical madre-hijo, transmisión

por el uso compartido de agujas contaminadas, principalmente en el contexto de abuso de drogas, y otras exposiciones a sangre (Johnson, Everest & Clark, 2023).

Cuando se trata de la adquisición de la infección en niños nacidos de madres VIH positivas, las rutas descritas son por placenta, durante el parto y durante la lactancia. Por otro lado, la adquisición horizontal en los niños es poco frecuente, podría ocurrir a nivel de atención médica en centros de salud por contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados a través de transfusiones, la reutilización de equipo médico contaminado como jeringas o bien por la ingesta de leche materna contaminada en unidades de cuidado neonatal (Myburgh, Rabie, Slogrove, Edson, Cotton, & Dramowski, 2020). Adicionalmente se sabe que entre los grupos de riesgo más afectados las vías de transmisión diferentes predominantes varían significativamente en diferentes partes del mundo; por ejemplo, en África subsahariana predomina la transmisión heterosexual, mientras que en Europa y América se ven mayormente afectados los hombres que tienen sexo con hombres. En Europa oriental los usuarios de drogas intravenosas son el grupo de riesgo más predominante y en Asia sur-oriental son las personas trabajadoras del sexo y sus clientes (León, 2022).

Fisiopatología y manifestaciones clínicas

Fisiopatología e inmunología de la infección por VIH

La patogénesis de la infección por VIH y la progresión al SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) son consecuencia de las propiedades dadas por la cepa viral infectante y la respuesta inmunitaria del huésped al virus (Fanales-Belasio *et al.*, 2010). De hecho, estudios que utilizan modelos de primates no humanos (NHP o non-human primates) con variantes del virus del SIDA, tanto naturales como modificadas, han demostrado que las características de la patología inicial en los días inmediatamente posteriores a la infección pueden predecir el desenlace general de la enfermedad y que el daño tisular comienza antes del inicio de la viremia plasmática (Kazer, Walker, & Shalek, 2020).

En los últimos años, la combinación de nuevas tecnologías y la capacidad de realizar estudios longitudinales en personas no infectadas en zonas de alta incidencia han brindado

información novedosa y valiosa sobre la dinámica inmunitaria y viral desde el inicio de la viremia plasmática. Un ejemplo es el estudio "Females Rising through Education, Support, and Health" (FRESH) realizado en Sudáfrica, en el que, como parte de un proyecto de prevención del VIH y alivio de la pobreza, se monitorean a mujeres no infectadas con edades entre 18 y 23 años con alto riesgo de infección, dos veces a la semana. Sin embargo, un entendimiento completamente detallado de las interacciones huésped-patógeno en humanos durante la infección aguda sigue siendo limitado por la dificultad para tamizar y muestrear a todas las poblaciones de riesgo durante los primeros días posteriores a la exposición, antes de alcanzar el pico de viremia (Kazer *et al.*, 2020).

En el caso de la infección adquirida a través de relaciones heterosexuales, que es la vía de infección más común a nivel mundial, la mucosa del cuello uterino es el primer tejido en infectarse. El VIH se integra o replica principalmente en las células del tejido, que son los principales vehículos de transmisión del virus, las cuales pueden transferirlo a las células del sistema inmunitario local, tal como los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, así como a las células que recubren las mucosas vaginal o anorrectal (Fanale-Belasio *et al.*, 2010).

Las células dendríticas y los linfocitos CD4⁺ pueden infectarse mediante mecanismos dependientes del receptor, lo que permite la propagación del virus a los ganglios linfáticos regionales y, seguidamente, al torrente sanguíneo favoreciendo la replicación viral, la cual es extensa en las primeras etapas de la infección. La aparición de la viremia plasmática es un momento crítico en la historia natural de la infección por VIH, porque indica que el individuo infectado ha adquirido el potencial de transmitir la infección y brinda la primera oportunidad de diagnosticar la infección en la muestra de sangre (Fanale-Belasio *et al.*, 2010).

Tras la infección inicial y la inflamación tisular local, las citocinas y quimiocinas proinflamatorias y antivirales experimentan una fuerte sobreexpresión sistémica antes del inicio de la viremia plasmática y durante la expansión viral. El inicio de la viremia plasmática en humanos se caracteriza por un aumento de los niveles de IFN- α , CXCL10, IL-8, IL-10, IL-12 y CCL2 en la periferia. La propagación sistémica se acompaña de una respuesta

proinflamatoria con inducción de la actividad inmune innata que incluye componentes del inflammasoma, que se cree, contribuye a la supresión de los factores de restricción antivirales de la célula huésped que favorecen la replicación viral (Kazer *et al.*, 2020).

Junto con la rápida propagación del virus y la inflamación desencadenada post transmisión, el VIH se integra en el genoma de los macrófagos y las células T CD4+ que pueden transformarse en células de memoria en reposo creando un reservorio viral permanente, lo que representa un obstáculo para la erradicación completa de la infección, ya que permite la persistencia del virus incluso en presencia de regímenes eficaces de tratamiento antirretroviral (Fanales-Belasio *et al.*, 2010; Kazer *et al.*, 2020).

Dentro de los esfuerzos del sistema inmune por combatir la infección se tiene el desarrollo de anticuerpos que se unen específicamente a los antígenos del VIH lo que determina la prevención de la infección celular (neutralización de la infectividad). Adicionalmente se desarrollan linfocitos T específicos que reconocen los antígenos del virus en la superficie de las células infectadas, lo que favorece su eliminación mediante un mecanismo conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), mediada por linfocitos T y linfocitos NK (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

Durante el período asintomático de la enfermedad, aunque no suelen desarrollarse manifestaciones clínicas específicas y evidentes, los efectos patogénicos asociados al VIH se desarrollan causando múltiples efectos en el individuo infectado. En primer lugar, inducen una pérdida lenta pero progresiva de linfocitos CD4+ de memoria, lo que tiene como consecuencia la destrucción del tejido linfoide asociado a las mucosas con un deterioro del sistema inmunitario. La progresión posterior de la enfermedad depende de la capacidad del huésped para contener la replicación viral y reconstituir el conjunto de linfocitos T de memoria en el tejido linfoide asociado a la mucosa o en los ganglios linfáticos. En ausencia de contención del virus, la destrucción del sistema linfoide puede llevar a una disminución en el número de células T CD4+ a niveles <200 células/ μ l, aumentando significativamente el riesgo de aparición de infecciones oportunistas por bacterias, virus, hongos, parásitos y

tumores, como consecuencia de un grave deterioro del sistema inmunitario (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

Existen varias razones por las que la inmunidad antiviral no puede erradicar la infección. Entre ellas, la persistencia del virus integrado en los compartimentos linfoides (reservorio), con baja expresión de antígenos virales, y la alta frecuencia de mutaciones en el genoma del virus, que provocan la evasión del sistema inmunitario (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

Si bien con el tratamiento el conteo de linfocitos T CD4+ vuelve a aumentar, lo hace a niveles inferiores a los presentes antes de la infección, lo que sugiere la persistencia de los efectos patogénicos asociados al virus. Además, se puede detectar un deterioro funcional cualitativo de las respuestas inmunitarias al VIH y a otros antígenos indicando que el virus induce una disfunción de los linfocitos T CD4+ y de otras células del sistema inmunitario (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

De esta manera, la combinación de ambos eventos: la disminución celular y la subsiguiente distorsión fenotípica de las células T CD4+, tiene como consecuencia una disfunción prolongada en otros linfocitos adaptativos, generando a su vez, una producción distorsionada de citocinas en las células B y un fenotipo proapoptótico en las células T CD8+ específicas del VIH. Así mismo, la neutralización o la muerte inadecuada de las células infectadas por el virus podría conducir a la presentación persistente de antígenos y por lo tanto contribuir al agotamiento temprano de las células T (Kazer *et al.*, 2020).

Manifestaciones clínicas

Las fases de la infección por VIH pueden dividirse de manera muy general en la fase aguda y la crónica. A nivel clínico, la fase de primoinfección de VIH puede pasar desapercibida por ser asintomática, o bien cursar con síntomas muy inespecíficos similares a un resfriado o la mononucleosis, como fiebre, erupción maculopapular, úlceras orales, linfadenopatía, artralgia, faringitis, malestar general, pérdida de peso y mialgia. Este periodo contempla de 2-4 semanas post infección y coincide a nivel plasmático con un pico en los niveles de la viremia, antes del inicio de la respuesta inmunitaria antiviral. Las características clínicas de

la fase aguda son bastante heterogéneas y se ha descrito que las personas que presentan síntomas más graves y duraderos a este nivel tienden a progresar más rápidamente al SIDA (Fanales-Belasio *et al.*, 2010; Van Heuvel, Schatz, Rosengarten, & Stitz, 2022).

En la segunda fase, una disminución de la viremia plasmática da lugar a un establecimiento crónico de un punto de ajuste viral, es decir, la carga viral estable individual de una persona infectada (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten, & Stitz, 2022); en este punto la mayoría de las personas infectadas entran en un período clínico asintomático, lo que refleja principalmente la acción antiviral ejercida por las respuestas inmunitarias innata y adaptativa (Fanales-Belasio *et al.*, 2010).

Durante la progresión de la infección por VIH hacia la aparición del SIDA, se observa nuevamente una disminución del recuento de linfocitos T CD4+ acompañado de enfermedades y neoplasias malignas, como infecciones oportunistas por *Candidia albicans* y *Pneumocystis jirovecii*, que resultan en neumonía, o por infecciones por el virus del herpes 8 humano, que causa el sarcoma de Kaposi. La mayoría de las personas infectadas no tratadas mueren después de un período de latencia de 10 años aproximadamente (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

Tratamiento

A nivel mundial, las infecciones por VIH continúan siendo un problema complejo a nivel de salud pública, posicionándose como una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto tanto a nivel social, económico, ético y político. Es por eso que a lo largo de más de dos décadas se han destinado muchos recursos y esfuerzos para su estudio y el desarrollo de terapias; y si bien no se ha logrado encontrar una cura para eliminar definitivamente al virus del individuo contagiado ni se ha desarrollado una vacuna lo suficientemente potente contra el VIH, los avances en el tratamiento actual permiten minimizar la replicación del virus, disminuir la carga viral, reducir la mutación del VIH, restaurar la función inmunológica, reducir la activación inmunitaria anormal, contener la propagación del VIH y prevenir la transmisión vertical de madre- hijo, así como reducir la incidencia y la tasa de mortalidad de

la infección por VIH, mejorando la calidad de vida de las personas que viven con la infección (De Cock, Jaffe, & Curran, 2021).

Actualmente, la TAR es el único tratamiento disponible para las personas infectadas y se basa en la combinación de tres o cuatro inhibidores de la replicación viral. Sin embargo, tal como se mencionó, no cura la infección, sino que limita la replicación viral y la viremia, por lo tanto, la progresión al SIDA. Esto transforma la infección por VIH, anteriormente mortal, en una enfermedad crónica (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

Para el año 2022 más de 40 medicamentos antirretrovirales, clasificados en 7 clases, habían sido aprobados y recomendados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del VIH. Estos medicamentos interfieren en etapas clave del ciclo de replicación viral que varía según la clase a la que pertenecen: (I) inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, incluido el primer fármaco antirretroviral aprobado, la zidovudina (Retrovir); (II) inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; (III) inhibidores de la proteasa; (IV) inhibidores de la integrasa (II); (V) inhibidores de la (post) fijación (IA); (VI) antagonistas del receptor CCR5; y (VII) inhibidores de la fusión (Van Heuvel, Schatz, Rosengarten & Stitz, 2022).

Para finales del año 2024, 31.6 millones de personas infectadas tenían acceso a terapia antirretroviral, una cifra que supera por mucho, a los 7.7 millones de personas en 2010, representando un alcance del 77% de todas las personas que vivían con VIH. Además, estas mejorías han logrado prevenir la transmisión del virus de mujeres embarazadas a sus hijos, ya que se estima que el 84% de ellas tuvieron acceso a medicamentos antirretrovirales en el 2024 (UNAIDS, 2025).

Diagnóstico de laboratorio del VIH

El diagnóstico de laboratorio del VIH se realiza principalmente mediante la demostración y confirmación de la presencia de anticuerpos específicos mediante al menos dos inmunoensayos diferentes. Conocer el curso de la infección, así como la cinética y el tiempo promedio que tardan en aparecer los diferentes marcadores víricos permite utilizarlos oportunamente para la identificación de la infección, así como el correcto monitoreo de esta

(García, Álvarez, Bernal, Chueca, & Guillot, 2011). La temporalidad de la aplicación de las pruebas en las distintas fases de la historia natural de la enfermedad tiene un impacto importante en el desempeño de estas pruebas. Al respecto, varios estudios se han ocupado de dilucidar los tiempos en los cuales es más probable que los distintos marcadores puedan ser detectados (Branson, 2010; Delaney *et al.*, 2017). El tiempo que transcurre entre el momento de la infección y la aparición de marcadores detectables en sangre, es lo que se conoce como el período de ventana, y puede variar dependiendo de la técnica de laboratorio empleada y el indicador de infección que se esté empleando (García *et al.*, 2011)

Cinética de marcadores diagnósticos en la infección aguda por VIH

En general la primoinfección por VIH se caracteriza por una fase conocida como eclipse en la cual pueden presentarse niveles bajos de ARN viral de manera intermitente, sin que su detección sea consistente (Fiebig *et al.*, 2005). La infección aguda por VIH es la segunda fase, donde cerca del día 10 el ARN viral se suele detectar de forma consistente, seguido del ADN proviral, que aparece casi al mismo tiempo y corresponde al ADN de VIH que se ha integrado al genoma celular del hospedero. En un período de tiempo parecido, aproximadamente de 11-13 días post infección, aparece el antígeno p24, que corresponde a la proteína más abundante en la partícula viral. Por último, los anticuerpos aparecen en suero a las tres o cuatro semanas post infección y alcanzan su máxima concentración entre 10-12 semanas. Una vez que se da la seroconversión (aparición de anticuerpos), el antígeno p24 desaparece en respuesta a la formación de inmunocomplejos con los anticuerpos circulantes (García *et al.*, 2011).

El tiempo de aparición de los primeros anticuerpos específicos del VIH se ha estimado en diferentes estudios detectando su presencia en muestras secuenciales de pacientes con información precisa sobre el momento de la infección por VIH, comenzando desde el primer día de exposición. Se ha observado que la seroconversión ocurre en un período de entre 3 y 5 semanas, con un promedio de 22 días, utilizando pruebas de tercera generación disponibles comercialmente (Fanales-Belasio *et al.*, 2010). En cuanto a las pruebas de laboratorio disponibles para su abordaje, la utilidad de estas va a estar en función de la etapa de la infección en la que se encuentre el paciente, y el marcador vírico que se esté buscando.

La figura 3 resume todas las consideraciones importantes sobre la utilidad de los distintos biomarcadores en función de la etapa de la historia natural de la enfermedad que curse cada uno de los individuos.

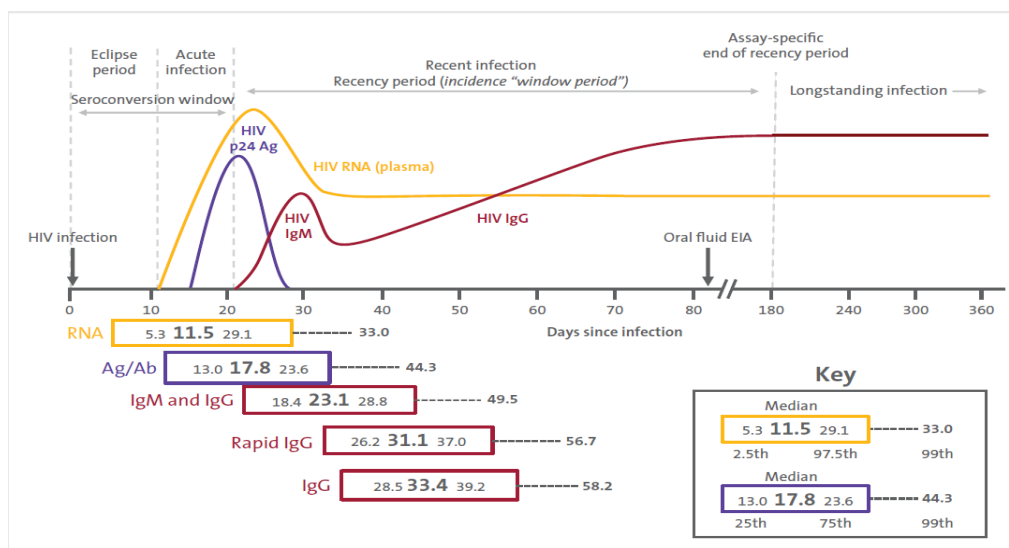


Figura 3. Cinética promedio de la aparición de los distintos biomarcadores empleados para el diagnóstico del VIH-1. Tomado de: (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2023)

Evolución de los inmunoensayos para la detección de anticuerpos anti-VIH

Las primeras pruebas en ser desarrolladas para el diagnóstico de VIH se enfocaban principalmente en la detección de anticuerpos empleando el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA por su nombre en inglés “Enzyme-linked immunoabsorbent assay”) en el suero de los pacientes (Abdullah *et al.*, 2023) por lo que el periodo de ventana era bastante amplio ya que como se mencionó en el apartado anterior, la seroconversión puede tomar desde 3 hasta 5 semanas post infección.

Los inmunoensayos conocidos como 1ra y 2da generación, detectaban únicamente la presencia de anticuerpos de tipo IgG (tardíos), lo que suponía un periodo de ventana de 30-50 días. Posteriormente, surgieron las pruebas de 3ra generación que detectaban tanto anticuerpos IgG como IgM (de aparición temprana), consiguiendo reducir el periodo de ventana a 20 días, pero siempre con la limitante de que los anticuerpos no son trazables en el período agudo de la infección, por más tempranos que estos sean (Abdullah *et al.*, 2023).

Lo anterior impulsó el desarrollo de pruebas enfocadas en la detección de otros marcadores, con el propósito de identificar la infección desde la fase aguda disminuyendo la ventana diagnóstica, en respuesta a esta necesidad, surgen las pruebas de 4ta generación, las cuales combinan la detección de anticuerpos con antígeno viral, específicamente la proteína p24 de pronta aparición en el curso de la infección, reduciendo el periodo de ventana a 2-18 días (Abdullah *et al.*, 2023). Y es así como en el 2010, la FDA aprobó el inmunoensayo comercializado por la empresa Abbott en su plataforma Architect, llamado VIH Ag/Ab COMBO para la realización de estas pruebas de cuarta generación, con una sensibilidad del 99,94% y una especificidad del 99,95% y cuyos resultados se expresan en unidades de quimioluminiscencia, definida como una relación señal-punto de corte (S/CO) (Abdullah *et al.*, 2023).

En la actualidad la tendencia global consiste en realizar el diagnóstico empleando combinaciones de los inmunoensayos descritos anteriormente, sin embargo, existen otras pruebas que pueden ser empleadas para dar soporte al diagnóstico, por ejemplo, pruebas confirmatorias, pruebas diseñadas para el monitoreo de la infección y evaluación de respuesta al tratamiento (Abdullah *et al.*, 2023)

Las pruebas confirmatorias se utilizan después de obtener un resultado reactivo en la prueba de tamizaje, con el propósito de confirmar o descartar la presencia de la infección. Por lo tanto, deben tener una alta especificidad, es decir, una baja tasa de falsos positivos, fundamental para evitar clasificar erróneamente como enfermas a personas sanas (Santini & Eaton, 2022). Dentro de las pruebas confirmatorias se tiene como estándar de referencia la prueba de Western Blot, este inmunoensayo detecta anticuerpos IgG de manera cualitativa, permitiendo adicionalmente establecer la especificidad del anticuerpo, el estado seropositivo se define por la detección de dos o más especificidades de anticuerpos contra distintos antígenos producto de los genes *gag*, *pol* o *env*. Este inmunoensayo cuenta con una especificidad muy elevada, sin embargo, su sensibilidad suele ser limitada en las etapas más tempranas de la infección, por lo que los resultados negativos o indeterminados deberán ser corroborados con una segunda determinación en un tiempo aproximado de treinta días para valorar una posible seroconversión (Abdullah *et al.*, 2023). En general el Western blot se

considera un inmunoensayo de segunda generación, para la detección de anticuerpos anti-VIH I y VIH II.

Otras pruebas de laboratorio para el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad

En la actualidad hay una serie de pruebas enfocadas en la detección de ácidos nucleicos del VIH con distinto uso previsto. Las pruebas moleculares enfocadas en la detección cualitativa de ácidos nucleicos con uso previsto diagnóstico están enfocadas principalmente en diagnóstico en menores de 18 meses, aunque también podrían ser utilizadas como prueba suplementaria o en casos de sospecha de infección aguda, siempre y cuando su uso previsto sea diagnóstico. Adicionalmente, la pruebas cuantificación de ácidos nucleicos (ARN del VIH-I) se enfocan en el monitoreo de la respuesta al tratamiento antiviral, aunque también han sido utilizadas con indicaciones diferentes a su uso previsto con el propósito de confirmar diagnósticos. Otra prueba molecular disponible se enfoca en evaluar la posible resistencia a los fármacos realizando la secuenciación del genoma viral. La combinación de estas pruebas permite realizar el diagnóstico, así como evaluar la progresión de la enfermedad y monitorear la eficacia de los fármacos antivirales (Abdullah *et al.*, 2023).

Diagnostico en la CCSS (situación actual)

Actualmente el algoritmo diagnóstico basado en laboratorio en la CCSS para la infección por VIH se rige por el “Lineamiento técnico nacional para la prescripción y manejo de la prueba rápida de detección del VIH en las personas usuarias de los servicios de salud Código Lt.GM.DDSS.170418” el cual surgió con el propósito de ampliar el acceso y la cobertura de la realización de la prueba de detección del VIH a la mayor cantidad de zonas del país posibles y define el uso de tres pruebas diagnósticas. En primer lugar, el inmunoensayo Architect VIH Ag/Ab (VIH Ag/Ab) que es un inmunoensayo de 4^{ta} generación, en segundo lugar, la inmunocromatografía de flujo lateral para la detección de anticuerpos anti-VIH I y II (VIH-PR) un inmunoensayo de 3^{era} generación y finalmente, el Western blot para la detección de anticuerpos anti-VIH I y II (VIH-WB) un inmunoensayo de 2^{da} generación utilizado como prueba confirmatoria.

Este lineamiento plantea dos escenarios, dependiendo de la primera prueba utilizada. En el primer escenario el tamizaje inicial se realiza con VIH-PR, este es el escenario más común en los centros de atención primaria. De conformidad con el lineamiento resultados se interpretan de la siguiente manera:

1. Cuando el resultado VIH-PR es no reactivo no se requieren acciones adicionales
2. Cuando el resultado VIH-PR es reactivo los resultados se deben confirmar con el VIH Ag/Ab y se debe considerar el valor del índice de reactividad. Si el resultado está comprendido entre 1 S/CO y 199.9 S/CO se considera un resultado “indeterminado” y el estatus serológico del paciente deberá ser establecida en una tercera instancia con el VIH-WB. Por otro lado, si el resultado es mayor a 200 S/CO se confirman los hallazgos sin necesidad de un VIH-WB.

Por otro lado, se cuenta con los centros de salud que cuentan con pruebas VIH Ag/Ab, en cuyo caso según el lineamiento deben ser utilizadas como pruebas de tamizaje inicial. De conformidad con el lineamiento resultados se interpretan de la siguiente manera:

1. Cuando el resultado sea un índice de reactividad menor o igual a 0.9 S/CO se considera un resultado no reactivo.
2. Cuando el resultado sea un índice de reactividad comprendido entre 1 S/CO y 199.9 S/CO se considera un resultado “indeterminado”. El resultado se debe corroborar con una VIH-PR y VIH-WB independientemente del resultado de VIH-PR.
3. Cuando el resultado sea un índice de reactividad mayor a 200 S/CO. Se considera un resultado reactivo, solo requiere de otro resultado reactivo en VIH-PR.

En todos los escenarios, cualquier discrepancia entre VIH Ag/Ab y VIH-PR debe ser elevada a VIH-WB para un desempate.

Diagnostico en la CCSS (situación deseada)

A nivel global la tendencia ha sido acelerar el diagnóstico de la infección por VIH, disminuir los tiempos de respuesta e incrementar el acceso a pruebas diagnósticas a toda la población de la forma más equitativa posible. Desde finales de los noventa se conoce que el riesgo de transmisión del VIH de personas con infección aguda es mucho mayor que el de las personas

con infección establecida, lo cual ha incrementado la necesidad de contar con pruebas capaces de disminuir el periodo de ventana (Koopman *et al.* 1997). Por otro lado, el inicio de la TAR temprano es esencial, los beneficios clínicos del tratamiento antirretroviral de todas las personas con infección por VIH, incluidas aquellas con infección aguda han sido establecidos en diversos estudios (Hogan *et al.*, 2012; Hocqueloux *et al.*, 2013). De modo que desde todo punto de vista es necesario que los algoritmos empleados por las instituciones de salud se centren en mejorar su capacidad de detectar infecciones tempranas sin sacrificar su capacidad de detectar las infecciones establecidas. En la actualidad con el desarrollo y consolidación de los inmunoensayos de cuarta generación y la aprobación de diversas plataformas para la detección de ácidos nucleicos existen más alternativas en el mercado a precios accesibles para los sistemas de salud. Adicionalmente el desempeño de los inmunoensayos de cuarta generación comercialmente disponibles es muy bueno, de manera que la necesidad de pruebas confirmatorias como el VIH-WB ha sido cada vez menor.

Con la amplia oferta de inmunoensayos de tercera, cuarta y quinta generación comercialmente disponibles, el VIH-WB parece ser una opción que ralentiza el proceso de diagnóstico del VIH, ya que los laboratorios normalmente necesitan procesar las muestras en lotes, lo que retrasa la disponibilidad de los resultados (Masciotra, S *et al.* 2011). En la institución el tiempo respuesta promedio de un VIH-WB es de 8 días hábiles desde que se ingresa la muestra en el laboratorio de referencia, por lo que usualmente dicho tiempo es mayor para aquellas muestras que son referidas desde otros centros. Por otro lado, si se utiliza WB como prueba de confirmación para inmunoensayos de tercera y cuarta generación, podría producir resultados falsos negativos o indeterminados durante la fase aguda de la infección, así como en las primeras etapas de la seroconversión pues el VIH-WB es un inmunoensayo de segunda generación (Styer, L.M *et al.* 2011). La misma situación se podría repetir, si se considera confirmar los resultados de un inmunoensayo de cuarta generación con un inmunoensayo de tercera generación.

En cuanto al algoritmo institucional, si la evaluación se centra en el inmunoensayo VIH Ag/Ab (Architect, Abbott) nótese que más allá de la clasificación cualitativa nominal, este

lineamiento establece que el índice de reactividad permite apoyar las decisiones relacionadas al diagnóstico serológico de la infección por VIH, por lo cual la prueba VIH Ag/Ab (Architect, Abbott) es central en todos los escenarios. Este probablemente fue un primer paso importante hacia la eliminación del VIH-WB de los algoritmos institucionales, situación que ha sido una tendencia global desde hace varios años, lo que está pendiente es realizar la evaluación correspondiente de cuál ha sido el desempeño de dicho cambio y cuáles son los siguientes pasos para continuar optimizando el proceso.

Finalmente, debido a que ninguna prueba o algoritmo de diagnóstico puede ser completamente preciso en todos los casos de infección por VIH, los resultados inconsistentes o contradictorios obtenidos durante la evaluación clínica pueden justificar pruebas adicionales de muestras de seguimiento (Branson *et al.* 2018). Por lo cual, aun en la actualidad se mantiene la necesidad de realizar la confirmación de los resultados iniciales de un inmunoensayo con otro de diferente fundamento inmunológico, sin embargo, dicho algoritmo debe procurar mantener las dos características ideales antes mencionadas. Ofrecer un buen tiempo de respuesta con un costo razonable asociado y mejorar la precisión y exactitud del diagnóstico al incluir estrategias que se complementen de forma eficaz y que permitan disminuir la tasa de falsos negativos y falsos positivos, de manera que el algoritmo en su totalidad ofrezca un buen perfil de seguridad y eficacia para la atención de estos pacientes.

Herramientas para la evaluación de la exactitud diagnóstica

Evaluar la exactitud diagnóstica de una prueba como el inmunoensayo empleado actualmente para el diagnóstico de VIH, es fundamental para determinar su utilidad clínica en condiciones reales. Esta evaluación permite conocer qué tan bien identifica esta prueba a las personas con o sin la infección de manera correcta, y se basa en parámetros como la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y el área bajo la curva ROC (Curva Característica Operativa del Receptor). Estas herramientas son claves al trabajar con pruebas diagnósticas de resultados dicotómicos, ya que permiten cuantificar su rendimiento así como identificar posibles limitaciones (Santini *et al.*, 2020). Para evaluar la exactitud diagnóstica de un ensayo, es necesario comparar los resultados con un estándar de referencia que represente la

mejor estimación posible del estado real de enfermedad (Santini *et al.*, 2020). En este estudio, se utilizará el VIH-WB como prueba de referencia, ya que forma parte del algoritmo institucional vigente en Costa Rica y permite establecer la condición de infección con un alto grado de confianza.

Parámetros clave: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN

La sensibilidad indica la capacidad de la prueba para detectar correctamente a los individuos que sí tienen la infección; es decir, la proporción de verdaderos positivos entre todos los pacientes que están infectados por VIH. Una alta sensibilidad es fundamental en aquellas situaciones donde el riesgo de pasar por alto un diagnóstico justifica aceptar un mayor número de falsos positivos (Santini *et al.*, 2020).

La especificidad, por otra parte, refleja la capacidad de la prueba para identificar correctamente a las personas que no tienen la infección, y se calcula como la cantidad de verdaderos negativos entre todos los individuos sanos. Una prueba con un porcentaje de especificidad alto, es de gran utilidad cuando se busca confirmar la presencia real de la infección, evitando diagnosticar de manera incorrecta a individuos sanos (Santini *et al.*, 2020).

Ambas medidas, describen la capacidad de la prueba para diferenciar entre enfermos y no enfermos en condiciones controladas, y no se ven afectadas por la frecuencia de la enfermedad en la población que está siendo evaluada (Santini *et al.*, 2021). Es decir, son propiedades intrínsecas del ensayo que reflejan su desempeño.

Por otro lado, los valores predictivos sí dependen de la prevalencia de la infección, por lo que pueden variar significativamente en distintos contextos clínicos. El valor predictivo positivo (VPP) indica la probabilidad de que una persona con resultado positivo en la prueba realmente esté enferma, y el valor predictivo negativo (VPN) refleja la probabilidad de que una persona con resultado negativo realmente esté sana (Santini *et al.*, 2020). En poblaciones con baja prevalencia, incluso una prueba con buena sensibilidad y especificidad puede

generar un número considerable de falsos positivos, y eso tiene implicaciones importantes para el uso clínico de los resultados (Santini *et al.*, 2020).

En el caso específico del inmunoensayo VIH Ag/Ab, el fabricante reporta una sensibilidad del 100% y una especificidad $\geq 99,5\%$ (Abbott Diagnostics, 2022). Valores obtenidos bajo condiciones muy específicas, en poblaciones seleccionadas y sin las variaciones clínicas que se enfrentan en la práctica clínica real. En otros contextos, con características clínicas heterogéneas, es muy probable que el comportamiento de la prueba no sea exactamente el indicado por el fabricante y de hecho ellos lo sugieren al señalar que “los datos son orientativos de lo obtenido en el estudio. En otros laboratorios, los resultados obtenidos podrían ser algo distintos” (Abbott Diagnostics, 2022).

Uso e interpretación del índice de reactividad en los inmunoensayos cualitativos ordinales

El inmunoensayo VIH Ag/Ab (Architect, Abbott) utiliza un índice de relación señal/punto de corte (S/CO) para expresar sus resultados. Este índice permite convertir una señal numérica continua en una interpretación cualitativa (reactivo/no reactivo), según el punto de corte establecido por el fabricante (≥ 1.00).

A pesar de que el uso de un punto de corte facilita la interpretación, reducir un resultado numérico a una clasificación dicotómica hace que se pierda información que podría ser de utilidad para interpretar mejor cada caso, ya que no es lo mismo un valor mínimamente reactivo que uno muy elevado, aunque los dos sean clasificados de la misma manera (reactivos). Esa simplificación puede afectar el comportamiento del ensayo, en especial en resultados cercanos al punto de corte (Santini *et al.*, 2020). Esto es especialmente importante cuando el ensayo se utiliza en poblaciones con baja prevalencia o características distintas a las de la población con la que fue validado el ensayo por el fabricante.

Por lo tanto, es necesario cuestionar si el punto de corte del fabricante realmente debería de aplicarse de forma universal o si es necesario evaluarlo y ajustarlo según el escenario local en el que este siendo empleado este ensayo para el diagnóstico de VIH.

Uso de las curvas ROC para el establecimiento de un punto de corte

Cuando una prueba diagnóstica es reportada con un resultado numérico continuo, como es el caso del índice S/CO del inmunoensayo VIH Ag/Ab (Architect, Abbott), es posible evaluar su comportamiento a lo largo de distintos valores para encontrar el punto de corte que mejor equilibre la sensibilidad y especificidad. Una de las herramientas más utilizadas con este objetivo, es la curva ROC que representa gráficamente la sensibilidad (eje Y) frente a 1 menos la especificidad (eje X) para cada posible punto de corte (Xu *et al.*, 2014).

El área bajo la curva (AUC) indica qué tan bien la prueba logra diferenciar entre personas con y sin la enfermedad. Un AUC cercano a 1 indica una buena capacidad discriminativa para distinguir entre individuos con y sin la condición; mientras que un AUC cercano a 0,5 refleja que el ensayo no aporta información útil (Hassanzad & Hajian-Tilaki, 2024). En pruebas con resultado continuo, como es el caso del inmunoensayo VIH de Abbott, el análisis ROC permite evaluar distintos valores del índice S/CO para determinar cuál es el punto de corte que permite clasificar mejor a los sujetos que están siendo analizados. Esto resulta particularmente útil cuando se quiere comprobar si el punto de corte propuesto por el fabricante es el más adecuado para la población en estudio, o si sería necesario ajustarlo a las condiciones locales (Hassanzad & Hajian-Tilaki, 2024).

Concordancia diagnóstica

Una de las herramientas más utilizadas para evaluar la concordancia entre métodos diagnósticos que reportan resultados cualitativos, como reactivo o no reactivo, es el índice Kappa de Cohen. Este coeficiente estima el nivel de acuerdo entre dos pruebas, ajustando el resultado para no sobreestimar coincidencias debido al azar. Su valor varía entre -1 y 1, donde 1 indica una concordancia perfecta y 0 indica que los resultados son independientes entre ellos (Lluís Carrasco & Jover, 2004). Su uso resulta de gran utilidad cuando se comparan métodos diagnósticos distintos, pero aplicados sobre la misma población, como ocurre en este caso con las pruebas de tamizaje y las confirmatorias para el diagnóstico de VIH (Mazzilli *et al.*, 2024); de manera que permite determinar la concordancia entre el

inmunoensayo VIH Ag/Ab (Architect, Abbott) y el test confirmatorio VIH-WB, evaluando la consistencia que existe entre ambas pruebas.

Estado de la cuestión

Si bien a nivel nacional no se han publicado estudios al respecto, a nivel internacional otros grupos se han ocupado de investigar este problema, generando evidencia que confirma la importancia de realizar un estudio para buscar el punto de corte óptimo en el ensayo VIH Ag/Ab Combo (Architect, Abbott) que permita predecir con exactitud un resultado VP oportunamente en el menor tiempo posible sin tener que recurrir a técnicas adicionales.

Por ejemplo, en un estudio transversal multicéntrico realizado en 7 salas de emergencia de cuatro sistemas de atención médica en Estados Unidos los autores encontraron que la relación S/CO ideal (valores con la distancia más alejada de la línea de igualdad en la curva ROC) se encuentra entre 19,7 y 21,8 con un índice de Youden de 0,89, lo que los lleva a proponer un algoritmo con un valor medio de 20,7 como el valor de corte óptimo (White *et al.*, 2022). Otro estudio se desarrolló con la participación de 84702 pacientes, de los cuales 219 fueron inicialmente reactivos al punto de corte de 1 S/CO confirmándose únicamente 113 de estos casos por una segunda metodología de los cuales 37 no participaron en la prueba confirmatoria (VIH-WB), encontrándose en el registro que 11 ya tenían una confirmación previa, por otro lado 76 si se realizaron la prueba de los cuales 69 fueron positivos 6 indeterminados y 1 negativo. De los indeterminados cuatro resultaron positivos y uno negativo mientras el negativo no se logró confirmar. Finalmente, la evaluación arrojó que 84 casos resultaron ser verdaderos positivos (VP) mientras 108 falsos positivos (FP). Nótese que de los 84702 casos iniciales solamente 108 fueron FP, lo que confirma el buen desempeño de la técnica para descartar casos en condiciones reales con 99.88% de especificidad global, por otro lado, más allá del porcentaje de aciertos hay un grupo definido de 219 pacientes en este estudio que requieren respuestas seguras, eficaces y rápidas a su situación solo 43.75% de los pacientes inicialmente reactivos fueron confirmados mientras el 56.25% a este punto de corte resultaron ser FP. Al realizar el ajuste del PC con la curva ROC los investigadores concluyeron que un PC de 24,0 S/CO se acompañaba de 0% de FP (Wu *et al.*, 2019).

Finalmente, un estudio publicado en el 2017 en el Journal of Clinical Virology que fue realizado en Madrid, expone como fueron analizados 30.201 sueros para el diagnóstico de VIH mediante la prueba de Abbott Architect VIH-Ag/Ab-Combo 4ta generación, durante enero del 2015 a mayo del 2016. Los resultados positivos de VIH-1 tras la interpretación de Architect ($S/CO \geq 1$) que correspondían a 256 del total (0,85 %) fueron comparados con el diagnóstico final de VIH-1 mediante pruebas confirmatorias, de los cuales solo 229 (0,76 %) dieron positivo definitivo. Por lo tanto, 27 de las 256 muestras con $S/CO \geq 1$ según Architect dieron falsos positivos, lo que corresponde a un 10,5 %. Sin embargo, la tasa de falsos positivos disminuyó al aumentar la relación S/CO. Las 19 muestras con una $S/CO \leq 10$ resultaron ser FP, y las 220 con una $S/CO > 50$ resultaron ser VIH positivos. Por lo tanto, tras realizar una curva ROC, se obtuvo un valor de corte óptimo de 32,7 S/CO (Chaco, Mateos, & Holguín, 2017).

Estos resultados evidencian la utilidad de revisar el punto de corte en cada contexto, ya que adaptarlo a la realidad del laboratorio puede mejorar la exactitud diagnóstica del ensayo y evitar confirmaciones innecesarias.

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico oportuno consiste en decidir, con base en una serie de información que se posee acerca de un individuo, si este presenta o no una determinada enfermedad en el tiempo ideal acorde a su condición. Toda prueba diagnóstica se realiza con el fin de reducir la incertidumbre acerca del verdadero estado de salud de un individuo. La capacidad de esta prueba de reducir dicha incertidumbre depende de su validez diagnóstica en términos de exactitud (sensibilidad y especificidad). El diagnóstico temprano del VIH es crucial para proteger la salud de los individuos y prevenir la transmisión del virus a otras personas. Un diagnóstico oportuno permite iniciar el tratamiento antirretroviral, mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones graves, incluyendo el desarrollo de SIDA. Además, ayuda a reducir la transmisión del VIH al permitir a las personas tomar medidas preventivas y recibir apoyo.

Actualmente el algoritmo diagnóstico en Costa Rica para la infección por VIH se rige por el “Lineamiento técnico nacional para la prescripción y manejo de la prueba rápida de detección del VIH en las personas usuarias de los servicios de salud Código Lt.GM.DDSS.170418” y define el uso de tres pruebas diagnósticas: el inmunoensayo de cuarta generación VIH Ag/Ab Combo (Architect Abbott), VIH-PR (inmunoensayo de 3ra generación) y el VIH-WB como prueba confirmatoria (inmunoensayo 2da generación).

Como en todo algoritmo diagnóstico de VIH se mantiene la necesidad de que los resultados de un primer inmunoensayo sean confirmados por otro inmunoensayo de distinto fundamento inmunológico, esto se conoce como aproximación ortogonal. Adicionalmente, el lineamiento supracitado establece una zona indeterminada sobre la base del índice de reactividad, los casos indeterminados requieren de una tercera prueba para su confirmación. El enfoque de este trabajo recae en el segundo escenario planteado anteriormente en el capítulo de diagnóstico de CCSS (situación actual), ya que se ha observado que un gran porcentaje de estas muestras tienden a ser verdaderos positivos (VP), que tuvieron que esperar por su reporte más tiempo del necesario, al requerir de la coordinación del envío de la muestra al laboratorio nacional de referencia, así como el tiempo que toma para dicho laboratorio procesar la muestra y emitir un reporte oficial. Esto se traduce no solo a un mayor tiempo de

espera para el paciente, sino una mayor exposición a pensamientos y sentimientos que pueden tener un efecto negativo en la cotidianidad de esa persona que espera un diagnóstico, un retraso en el adecuado diagnóstico de una persona infectada por VIH que podría estar transmitiendo el virus sin saberlo, un retraso en el abordaje de un paciente y su tratamiento y por ultimo y no menos importante, un mayor gasto para el sector salud en pruebas confirmatorias que en apariencia son redundantes. Otra oportunidad de mejora del algoritmo supracitado está en relación con el periodo de ventana serológico, actualmente se sabe que este podría ser más prolongado en las pruebas de segunda y tercera generación en comparación con las pruebas de cuarta generación lo cual tiene potencial para generar retrasos en el diagnóstico definitivo de los pacientes.

Reevaluar el punto de corte con el fin de optimizar las pruebas y los tiempos de respuesta, no es algo que, de acuerdo con nuestro conocimiento, se haya realizado en estudios a nivel nacional. Sin embargo, tal como se mencionó en los antecedentes, si existen estudios de esta naturaleza en otros países, lo que insta a profundizar en los datos de nuestro país para ofrecer una actualización en el punto de corte de la prueba VIH Ag/Ab (Architect, Abbott) utilizado para confirmación de los resultados promoviendo el diagnóstico temprano, preciso y seguro de los pacientes.

PROBLEMA

¿Cuál es la exactitud diagnóstica de VIH Ab/Ag (Architect Abbott) al punto de corte establecido, para la confirmación de la infección por VIH en condiciones de rutina en el Hospital San Juan de Dios durante el período enero 2020 a diciembre 2024?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el impacto del punto de corte establecido para el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en validez analítica y validez clínica para el diagnóstico de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) en determinaciones realizadas en el Hospital San Juan de Dios durante el período 2020-2024.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la población de estudio mediante los parámetros demográficos como edad y sexo en relación con los parámetros serológicos: resultado del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) y VIH WB.
2. Determinar la exactitud, concordancia y validez del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en comparación el estándar de referencia en las condiciones basales según el lineamiento.
3. Determinar la exactitud y la concordancia del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en comparación al estándar de referencia en el punto de corte de elección de conformidad con el análisis ROC.
4. Establecer recomendaciones, basadas en evidencia, para la actualización de los algoritmos institucionales para el diagnóstico del VIH basado en laboratorio.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

El estudio fue de tipo observacional transversal y descriptivo, basado en los datos obtenidos de los registros del sistema informático de laboratorio (Labcore) del Hospital San Juan de Dios, correspondientes al período 2020-2024.

Participantes

Población de la investigación

Este estudio no requirió reclutamiento de participantes ni técnicas de muestreo. Se analizó el total de la población constituida por todos los datos de pacientes con resultado reportado para la determinación de VIH Ag/Ac, realizado por medio de un inmunoensayo de quimioluminiscencia en el analizador ARCHITECT de la casa comercial Abbott, durante el periodo enero 2020-diciembre 2024 en el Hospital San Juan de Dios (HSJD); que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Las pruebas fueron procesadas en el Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, Centro Nacional de Referencia para la confirmación serológica del VIH, que recibe muestras de toda la red de laboratorios de la CCSS del país.

Criterios de inclusión

En cuanto a los criterios de inclusión, se tomó en cuenta todos los datos de pacientes con un resultado para la determinación VIH Ag/Ab que haya sido confirmado por el Western Blot de VIH.

Criterios de exclusión

1. Exclusión por criterios de validez inmunológica
 - Pacientes menores de 18 meses: debido a que no hay certeza de que los anticuerpos potencialmente detectados sean propios y no el resultado de la transferencia pasiva a través de la interfase materno-fetal.

- Pacientes cuya banda de control interno anti IgG humana del ensayo VIH-WB sea negativo: debido a que estos casos sugieren una inmunodeficiencia humoral.
2. Exclusión por información incompleta o errónea
- Pacientes con resultado repetidamente reactivo en la prueba de VIH Ag/Ab pero sin prueba de VIH-WB.
 - Pacientes cuyo primer resultado de la prueba confirmatoria VIH-WB sea “negativo” o “indeterminado”, sin una muestra de seguimiento en un mínimo de 30 días desde la toma de la primera muestra.
 - Datos discrepantes derivados por errores de transcripción de datos desde el registro físico a la base de datos Labcore (para asegurar la calidad del dato se contrastarán los registros virtuales con los registros físicos).
3. Exclusión de datos repetidos
- Se excluyó los datos repetidos confirmados de VIH-WB de un mismo paciente. En este caso, se considerará únicamente la primera confirmación de VIH. La duplicación de datos se evitará para garantizar la integridad y la precisión del análisis.

Descripción de los inmunoensayos

Los inmunoensayos utilizados como prueba a evaluar y estándar de referencia fueron los siguientes:

- VIH Ab/Ag (Architect Abbott) (Inmunoensayo evaluado): La determinación de anticuerpos totales anti-VIH y antígeno p24 se realizó mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia en el analizador Architect de la marca comercial Abbott. Todas las pruebas fueron procesadas bajo condiciones de rutina en el Laboratorio de Inmunología del Hospital San Juan de Dios, con control de calidad interno validado siguiendo las instrucciones del fabricante. La interpretación se realizó siguiendo las instrucciones del Lt.GM.DDSS.170418
- VIH Western Blot (VIH-WB) (Inmunoensayo considerado estándar de referencia): Las muestras reactivas fueron confirmadas con el VIH Blot 2.2 de MP Diagnostics (inmunoensayo enzimático cualitativo para la detección in vitro de anticuerpos contra el virus

de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2)). Los resultados se interpretaron según los lineamientos del fabricante como positivos, negativos o indeterminados, según el patrón de bandas observado.

Obtención de datos

La recolección de los datos se realizó a partir de la base de datos del HSJD “Labcore”. Se realizó una búsqueda de los datos de interés para el período comprendido entre el 01 de enero 2020 y el 31 de diciembre 2024 aplicando los criterios de inclusión y exclusión indicados anteriormente. Del sistema Labcore fueron extraídos y tabulados los siguientes datos: edad y sexo de cada participante, número de orden de Labcore, servicio de procedencia, y finalmente resultado de inmunoensayo VIH Ag/Ab (S/CO) y resultado VIH WB (positivo/indeterminado/negativo).

Se empleó como herramienta de recolección una hoja de Excel en donde los datos recolectados del Labcore fueron consolidados. Luego, se cruzó cada resultado del inmunoensayo Architect VIH Ag/Ab con su respectivo resultado confirmatorio mediante VIH-WB. Cada caso incluido fue anonimizado mediante un código único (VIH-1, VIH-2, etc.), y la base final se almacenó en una computadora personal protegida por contraseña.

Análisis estadístico

Usando como referencia los resultados obtenidos en el VIH-WB(MP diagnostics), los datos obtenidos en el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) serán clasificados como falsos positivos o verdaderos positivos para VIH. Se consideró verdadero positivo todo resultado reactivo en el VIH Ag/Ab (Architect, Abbott) con un índice de reactividad mayor o igual a 1.00 S/CO confirmado como positivo en el VIH-WB, y falso positivo aquel resultado reactivo en el VIH Ag/Ab (Architect, Abbott) que no fue confirmado por el VIH-WB (MP diagnostics), ya fuera negativo o indeterminado sin evidencia de seroconversión posterior a 30 días. Posteriormente, con estos datos se realizó la estimación del valor predictivo positivo (VPP) y la representación gráfica de la curva ROC para conocer el punto de corte óptimo en

la prueba que predice infección y antigenemia por VIH. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa GraphPad (Prism Versión 9.4.1).

Variables estudiadas

1. Parámetros demográficos
 - ✓ Edad (años)
 - ✓ Sexo (masculino o femenino)
2. Parámetros serológicos
 - ✓ Índice de reactividad de la prueba VIH Ag/Ab (valor en S/CO)
 - ✓ Resultado obtenido en VIH-WB (positivo/negativo)
3. Validez analítica
 - ✓ Exactitud
 - ✓ Concordancia interobservador (Índice Kappa de Cohen)
 - ✓ Área bajo la curva determinada por curva ROC
 - ✓ Sensibilidad
 - ✓ Especificidad
4. Validez clínica
 - ✓ Valor predictivo positivo (VPP)

Mecanismos para la descripción de la población de estudio

Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se analizó el total de la población de datos que contenían una petición de “Inmunoensayo VIH Ag/Ab” durante el periodo definido. La población de estudio se describió mediante parámetros demográficos (edad y sexo), presentados con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango), así como la frecuencia relativa por sexo y edad.

Es conocido que los datos derivados de pruebas serológicas y expresados en forma de índices de reactividad con alta frecuencia presentan una distribución diferente a la normal, por lo cual para la descripción de los índices de reactividad(S/CO) en ambos grupos se propuso como medida de tendencia central la mediana. Adicionalmente, para ampliar la descripción de la población en términos del rango que presentaron los valores en el periodo de estudio se

utilizara los percentiles 2.5 y 97.5, por tratarse de datos que siguen una distribución distinta a la normal según la recomendación del estándar CLSI-EP28 (Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI], 2010).

Adicionalmente, se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para comparar la distribución de los valores del índice S/CO entre los grupos de verdaderos positivos y falsos positivos, con el fin de determinar si presentan diferencias estadísticamente significativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ (GraphPad Software, LLC, 2024). Para efectos de corroborar que las distribuciones son distintas a la normal, se utilizara la prueba Kolmogorov-Smirnov para lo cual se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Concordancia diagnóstica entre el inmunoensayo VIH Ag/Ab y el VIH-WB

Los casos repetidamente reactivos (RR) en el inmunoensayo VIH Ag/Ab se clasificaron en FP) y VP según el resultado confirmatorio mediante VIH-WB, registrando para cada grupo el índice de reactividad (IR). A partir de esta clasificación se calculó el VPP observado, y se estimó la concordancia diagnóstica entre ambos ensayos mediante el coeficiente Kappa de Cohen.

La fórmula para el cálculo del VPP es la siguiente (Tenny S et al):

$$VPP = \frac{SxP}{SxP + (1-E)x(1-P)}$$

Donde S es la especificidad (%), P la prevalencia (%) y E la especificidad (E).

La fórmula para el cálculo del Índice Kappa de Cohen es la siguiente (McHugh, 2012):

$$\kappa = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e}$$

Donde, P0 es la Proporción de acuerdos observados

$$P_0 = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

Y P_e es la Proporción de acuerdos esperados por azar

$$P_e = \frac{(a+b)(a+c)+(c+d)(b+d)}{(a+b+c+d)^2}$$

Donde,

- a: Número de casos donde ambos ensayos (A y B) son positivos.
- b: Número de casos donde el ensayo A es positivo y ensayo B es negativo.
- c: Número de casos donde el ensayo A es negativo y ensayo B es positivo.
- d: Número de casos donde ambos ensayos son negativos.

Dicho estadístico se interpreta de la siguiente forma:

$\kappa \leq 0$: indica que no hay concordancia entre ambos ensayos

$\kappa = 0,01-0,20$ indica que la concordancia entre ambos ensayos es baja

$\kappa = 0,21-0,40$ indica que la concordancia entre ambos ensayos es regular

$\kappa = 0,41-0,60$ indica que la concordancia entre ambos ensayos es moderada

$\kappa = 0,61-0,80$ indica que la concordancia entre ambos ensayos es buena

$\kappa = 0,81-1,00$ indica que la concordancia entre ambos ensayos es alta

Metodología empleada para establecer el punto de corte óptimo de la prueba VIH Ag/Ab para predecir infección por VIH

Se utilizó el análisis ROC para determinar el valor de corte óptimo en donde se tenga un valor máximo de sensibilidad y especificidad diagnóstica. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

En el contexto institucional del HSJD, la confirmación de la infección por VIH se establece mediante la prueba VIH-WB (MP diagnostics), de acuerdo con el protocolo rutinario de tamizaje y confirmación, en aquellos casos cuyo valor del inmunoensayo VIH Ag/Ab (Architect Abbott) este por debajo del punto de corte de 200 S/CO. Por lo tanto, para efectos

de este trabajo, se consideró la positividad en VIH-WB como confirmación diagnóstica de infección por VIH, dado que constituye la prueba de referencia utilizada rutinariamente en el laboratorio de Inmunología del HSJD.

Se calculó la sensibilidad (Sen) y Especificidad (Esp) en los diferentes puntos de corte, así como el área bajo la curva (AUC) de ROC (Hajian-Tilaki, 2013) :

Las fórmulas de cálculo son las siguientes:

$$\text{Sen} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}}$$

$$\text{Esp} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}}$$

La elección del mejor PC se realizó siguiendo las recomendaciones del estándar CLSI EP24 "Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic Curves"(Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI], 2011). siguiendo un enfoque de análisis de decisiones basado en el contexto clínico específico y considerando el potencial impacto de los FP y los FN en la atención del paciente bajo el principio de eficiencia considerando los costos del proceso y el tiempo de respuesta.

Consideraciones éticas

Este estudio fue de tipo observacional retrospectivo y no implicó contacto directo con los pacientes ni intervenciones adicionales a los procedimientos habituales del laboratorio. Por esta razón, se solicitó la exención del consentimiento informado, de acuerdo con la normativa nacional vigente y mediante el formulario establecido por el CENDEISS.

Los datos utilizados provinieron exclusivamente de la base institucional del laboratorio (Labcore) y de los registros físicos del Laboratorio de Inmunología del Hospital San Juan de Dios. Todos los registros fueron anonimizados mediante un sistema de codificación, asignando a cada caso un identificador con el prefijo "VIH" seguido de un número

consecutivo (por ejemplo, VIH-1, VIH-2, etc.). La base fue almacenada en una única computadora de uso exclusivo del investigador, protegida por contraseña. Dado que los datos fueron anonimizados y no incluían información sociodemográfica, no era posible ni necesario identificar si algún paciente pertenecía a una población vulnerable.

Los datos serán resguardados durante 30 años, conforme a la legislación costarricense, y quedarán disponibles en caso de auditoría por parte de las autoridades competentes.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios (CEC-HSJD), bajo el Protocolo de investigación N.º 19-2025, cumpliendo con los requisitos documentales exigidos para estudios con datos de archivo. Se respetaron los principios éticos fundamentales:

- **Autonomía:** no hubo ningún tipo de contacto con los participantes ni se realizaron intervenciones adicionales a las ya realizadas en los procedimientos institucionales de rutina para el diagnóstico por laboratorio de VIH.
- **Beneficencia:** el estudio buscó generar información de interés científico sobre el desempeño diagnóstico del ensayo utilizado para la detección de VIH así como eventualmente proponer un punto de corte de mejor ajuste para los intereses de los pacientes y la institución, lo que podría mejorar el diagnóstico y el tratamiento de VIH en la población costarricense. Aunque no se espera un beneficio directo para los participantes, el conocimiento científico generado tiene el potencial de beneficiar a la sociedad al mejorar las estrategias de detección y manejo de la enfermedad.
- **No maleficencia:** al no intervenir directamente sobre los pacientes y al proteger la confidencialidad, se minimiza el riesgo de causarles algún perjuicio
- **Justicia:** se analizaron todos los datos disponibles que cumplieran con los criterios definidos de inclusión y exclusión, asegurando representatividad y equidad. Además, se buscó superar el sesgo de utilizar datos generados en otros contextos al generar datos locales en condiciones propias de nuestro país.
- **No discriminación:** no se omitió a ningún participante por razones personales, sociales ni clínicas. Las exclusiones se realizaron según lo indicado en los criterios

de exclusión y las razones fueron de carácter técnico, según los requerimientos para valorar un inmunoensayo de esta naturaleza citados por la FDA y la CDC.

- **Ausencia de coacción:** no existió posibilidad de coacción a los participantes, ya que no hubo interacción con los mismos, además al solicitarse la exención del consentimiento informado directo se eliminó la posibilidad que los participantes fueran objeto de coerción o presión indebida para participar.

El estudio representó un riesgo mínimo. El único riesgo identificado fue la posible pérdida de confidencialidad la cual fue controlada con las medidas de protección ya descritas. No se entregaron resultados individuales a los participantes ni se otorgaron compensaciones económicas a estos, porque no hubo contacto ni intervención directa con ningún paciente.

RESULTADOS

Selección de la población de estudio

Durante el período analizado (enero 2020 - diciembre 2024) se registraron 2 841 resultados de Western Blot HIV en el sistema de información Labcore del HSJD.

Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se eliminó 108 por edades menores a 18 meses, 141 por datos incompletos o erróneos, 151 con resultados indeterminados en VIH-WB sin seguimiento, 337 repeticiones de registros positivos confirmados, 257 casos con índice de reactividad menor a 1 S/CO y 101 negativos sin seguimiento para evaluar seroconversión; excluyendo a un total de 758 registros. Al aplicar el criterio de la segunda muestra a un mínimo de 30 días desde la primera muestra, se identificó 190 casos que cumplían con la definición de un presunto FP para la prueba VIH Ab/Ag (Architect Abbott).

Finalmente, el número de datos se redujo a 1193 resultados, compuestos por 1 003 resultados positivos en ambas pruebas VIH Ab/Ag (Architect Abbott) y VIH-WB (MP diagnostics), que fueron clasificados como VP y 190 negativos por VIH-WB (MP diagnostics) que se clasificaron como presuntos FP. El proceso de depuración de casos se muestra en el diagrama de flujo (Figura 4), elaborado de acuerdo con la guía STARD (Cohen et al., 2016).

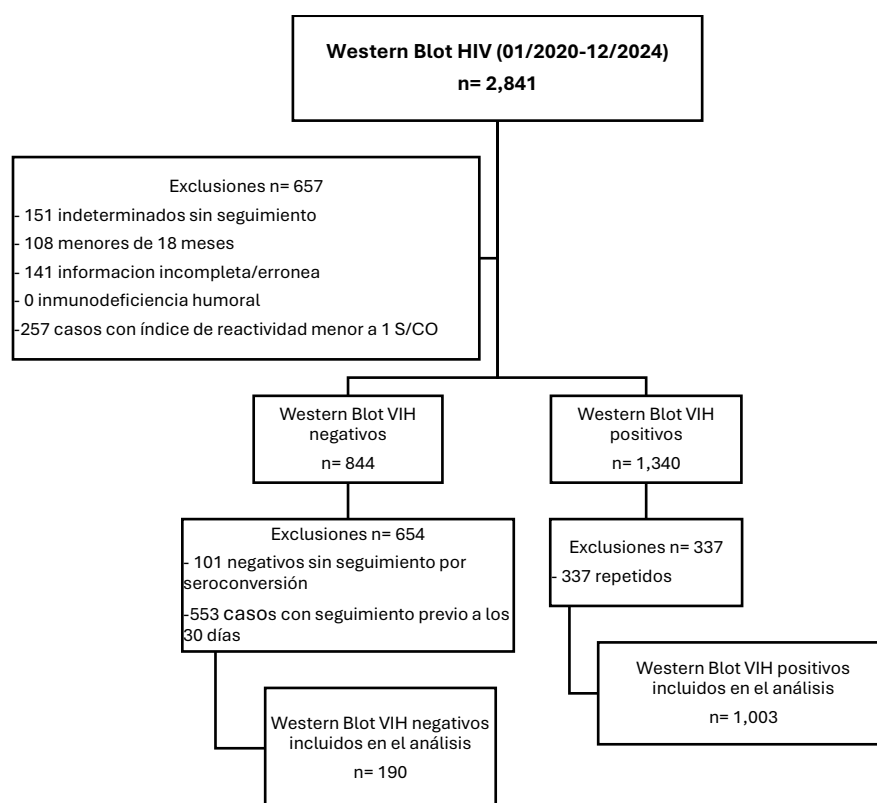


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de casos basado en la guía STARD (elaboración propia)

Parámetros demográficos

La población de estudio final quedó conformada por 1193 datos totales.

En el grupo de los estudios confirmados positivos (VP) la edad promedio fue de 52 años (rango: 2–81) con un predominio del sexo masculino (854 hombres frente a 149 mujeres).

En el grupo de los estudios con resultados de WB negativos (FP) la edad promedio correspondió a 43 años (rango: 14–90), y predominó el sexo femenino (143 mujeres frente a 47 hombres); estos hallazgos se resumen en la Tabla I.

Tabla I. Características demográficas de la población según el resultado obtenido en el ensayo HIV-WB.

	Verdaderos positivos		Presuntos falso positivo	
	n	Media (Rango)	n	Media (Rango)
Edad (años)	1003	52 (2-81)	190	43 (14-90)
Sexo				
Masculino	854		47	
Femenino	149		143	

Parámetros serológicos

Mediante una prueba de normalidad se confirmó que los valores del índice señal/punto de corte (S/CO) del Architect HIV Ag/Ab COMBO en ambos grupos analizados siguen una distribución diferente a la normal, de conformidad con la prueba Kolmogorov-Smirnov cuyos valores de p fueron <0.0001 para ambas poblaciones. De conformidad con este hallazgo, se validó la estrategia propuesta para describir la población de datos mediante la mediana y los percentiles 2.5 y 97.5 y se observa en la Tabla II.

Tabla II. Valores del índice señal/corte (S/CO) del Architect HIV Ag/ab COMBO según resultado serológico obtenido en el WB.

Grupo	Percentil 2.5	Mediana S/CO	Percentil 97.5
VP	9.8	97.9	1074
FP	1.03	2.2	133.5

Por otra parte, al comparar los índices de reactividad S/CO entre los VP y los presuntos FP, se observó que los presuntos FP (n=190) presentaron una mediana de 2.2 S/CO, mientras que los VP (n=1 003) mostraron una mediana de 97.9 S/CO. La diferencia entre medianas fue de 95.7, con un estimador de Hodges-Lehmann de 87.7. La prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney confirmó que esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

En el gráfico de dispersión (Figura 5) se muestran los valores individuales del índice de reactividad (S/CO) para los VP y presuntos FP clasificados por el inmunoensayo VIH Ab/Ag

(Architect Abbott). Se observa que los presuntos FP se concentran en valores más cercanos al punto de corte establecido por el fabricante (1 S/CO), mientras que los VP muestran valores considerablemente más altos, ambos con una línea roja que representa la mediana de cada grupo.

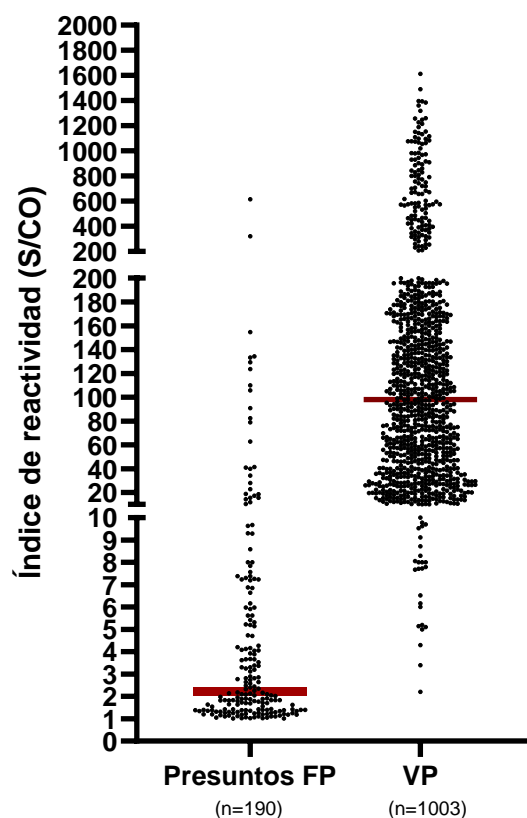


Figura 5. Comparación del índice de reactividad de los presuntos FP vs índice de reactividad de los VP

Exactitud, concordancia y validez clínica del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en comparación el estándar de referencia en las condiciones basales según el Lt.GM.DDSS.170418.

Se analizo los casos reactivos en el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott), de conformidad con dos PC distintos, en primer lugar, el PC dado por el fabricante (1 S/CO) y, en segundo lugar, el PC establecido por el lineamiento institucional (200 S/CO), se

clasificaron como VP y FP según el resultado confirmatorio obtenido por VIH-WB (MP diagnostics). Para realizar esta comparación se contó con 234 casos negativos por Western blot, incluyendo 44 casos adicionales que registraron al menos un seguimiento a los 30 días desde la primera muestra pero que fueron excluidos del análisis principal por poseer índice de reactividad menor a 1 S/CO en la prueba VIH Ab/Ag (Architect Abbott), todos estos casos fueron analizados por VIH-WB debido a que obtuvieron resultados positivos en el inmunoensayo VIH-PR.

Al realizar el análisis se obtuvieron los siguientes resultados:

- Al considerar el PC como índice de reactividad 1 S/CO, se confirmaron 1 003 VP, 190 FP, 44 VN y 0 FN con una exactitud diagnóstica de 84.64 %.
- Al considerar o el PC como índice de reactividad 200 S/CO, se confirmaron 128 VP, 2 FP, 875 FN y 232 VN con una exactitud diagnóstica de 29.10 %.

En cuanto a la concordancia diagnóstica entre ambos ensayos, el índice Kappa de Cohen fue de $\kappa = 0.273$ tomando en cuenta el PC dado por el fabricante (1 S/CO), con un intervalo de confianza del 95% entre 0.208 a 0.338; en tanto que, al tomar el PC dado por el lineamiento nacional (200 S/CO) el índice fue de $\kappa = 0.049$, con un intervalo de confianza del 95% entre 0.037 a 0.061.

Seguidamente, para realizar la estimación de la validez clínica del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) “en condiciones reales”, era necesario conocer la prevalencia local de la infección por VIH. Debido a que no se tienen datos actualizados derivados de estudios con diseños epidemiológicos adecuados para el cálculo de la prevalencia se optó por generar un dato de seroprevalencia sobre la base de todas las pruebas analizadas en el HSJD durante el periodo estudiado. Durante el período evaluado, se procesaron 107 509 pruebas de tamizaje VIH Ab/Ag (Architect Abbott), en este periodo se identificaron 32 falsos positivos (0.03 %) y 322 casos confirmados por Western blot (0.3 %). Considerando que la especificidad declarada por el fabricante para el inmunoensayo en estudio es 99.5% con una sensibilidad de 100%, en un escenario con una prevalencia estimada de 0.3%, se obtendría un VPP teórico de la prueba de 38.5 %. Considerando los cálculos internos realizados en el periodo contemplado en este estudio el 0.03% de falso positivos se traduce en una especificidad

observada de 99.97 %, superior al 99.5 % declarada por el fabricante, con un VPP asociado de 91 %.

Exactitud y concordancia del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en comparación el estándar de referencia VIH-WB (MP diagnostics) en distintos PC de conformidad con el análisis ROC.

El primer paso corresponde a la construcción de la curva ROC, la cual permite determinar el punto de corte óptimo del inmunoensayo en la predicción de un resultado positivo en la prueba confirmatoria VIH-WB (MP diagnostics). Los presuntos FP vs los VP (AUC=0.95; EE = 0.01; IC95%: 0.92–0.97; $p < 0.001$) (Figura 6).

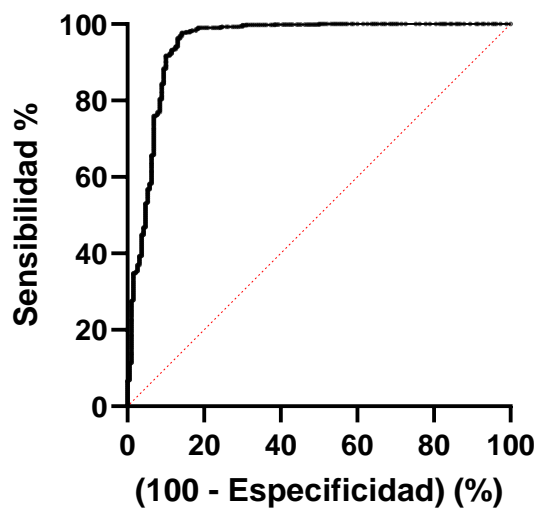


Figura 6. Curva ROC del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) frente al VIH-WB (MP diagnostics).

La tabla III resume el desempeño del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en diferentes puntos de corte, considerando los VP y presuntos FP siguiendo la propuesta del algoritmo Lt.GM.DDSS.170418 donde el lineamiento propone que el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) es capaz de definir un VP a partir de determinado PC

Tabla III. Desempeño diagnóstico del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en distintos PC del índice S/CO, comparado con VIH-WB (HSJD, 2020–2024).

	Desempeño a distintos puntos de corte			
	5 S/CO	10 S/CO	20 S/CO	200 S/CO
Resultados VP (n=1003)	1000	978	903	128
Resultados FP (n=190)	57	27	19	2
Ratio de FP (%)	30	14.2	10	1.1
Sensibilidad (%)	99.6	97.4	90.0	12.8
Especificidad (%)	70.0	85.8	90.0	98.9
Exactitud (%)	94.9	95.6	90.3	26.5
Kappa de Cohen	0.79	0.84	0.68	0.04
Pruebas adicionales para definir un VP según el PC elegido (n)	3	25	105	875
Costo adicional asociado a emplear un determinado PC (\$)***	228	1900	7980	66500

*Estos estadísticos consideran únicamente el universo de los resultados inicialmente reactivos en la prueba de cuarta generación o bien los que fueron positivos en la prueba de tercera generación, por lo tanto, la medición solamente representa el desempeño de la prueba para predecir resultados VP utilizando el Western blot como prueba de referencia y no el desempeño global de la prueba de cuarta generación

***Basado en el costo individual de la prueba efectiva de Western blot \$76, sin contemplar otros gastos asociados. Se consideró prueba adicional a partir de la ejecución de una tercera prueba para definir un PC.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la exactitud del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en las condiciones reales con base en los datos registrados en un periodo de tiempo en el laboratorio del HSJD y en el contexto del lineamiento técnico Lt.GM.DDSS.170418 que define unas características operativas distintas a la recomendación del fabricante. La evaluación se centró en este inmunoensayo debido a que es el eje central de la toma de decisión en el lineamiento supracitado y que el índice de reactividad tiene potencial de proveer información adicional a la simple clasificación nominal provista por las pruebas de naturaleza cualitativa.

Las condiciones reales o no controladas suelen variar significativamente de las condiciones controladas en las que son validados los inmunoensayos previo a su comercialización; por lo que evaluar y analizar su desempeño es necesario para garantizar la seguridad y eficacia en la atención del paciente previo y durante la implementación de estos en los centros de salud. Las pruebas de laboratorio desde su diseño hasta su liberación al mercado siguen un flujo similar al de los estudios clínicos diseñados para fármacos y vacunas. Durante el ciclo de implementación de las pruebas de laboratorio en los laboratorios diversos factores, como un cambio en las indicaciones diagnósticas, pueden influir en el desempeño de las pruebas diagnósticas y por lo tanto podría existir un cambio en su perfil de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se necesitan estudios de fase IV para determinar si el desempeño de una prueba en la práctica se corresponde con las predicciones de las revisiones sistemáticas de los ensayos de fase III (Gluud & Gluud, 2005).

Como primera aproximación al problema evaluó el desempeño del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) para discriminar FP de VP en condiciones basales se obtuvo que el PC de 200 S/CO se caracterizó por una baja sensibilidad y una muy alta especificidad, lo que se tradujo en una demanda elevada de pruebas confirmatorias con su respectivo costo y un incremento del tiempo de respuesta. Por su lado, el PC de 1 S/CO definido por el fabricante se caracterizó por una alta sensibilidad pues todos los casos VP efectivamente tuvieron un índice de reactividad mayor a 1 S/CO. Adicionalmente, cuando el análisis se

concentra únicamente en aquellos casos que son inicialmente reactivos en el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) la impresión inicial es que existe una alta proporción de resultados FP, sin embargo no se debe perder de vista que estos casos provienen de toda la red de laboratorios del país pues el HSJD es el centro de referencia para la realización del VIH-WB, para poder acceder a una estimación de los FP presentados en el periodo de estudio se optó por ampliar el análisis evaluando el resultado de todas pruebas efectuadas del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en un único centro (el HSJD), donde se obtuvo que el porcentaje de FP es más bajo de lo esperado según lo indicado por el fabricante. Se optó por esta estrategia debido a que el sistema de información de laboratorio de la institución (Labcore) no se encuentra completamente integrado y no es posible acceder de forma remota a los datos de otros centros de salud por lo que no fue posible ampliar el análisis a la totalidad de pruebas realizadas por todos los centros en el periodo de tiempo definido.

Considerando la población de datos que componen el estudio, al realizar la evaluación de la exactitud y la concordancia del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) con respecto al VIH-WB (MP diagnostics) se tuvo dos escenarios. En primer lugar, cuando se utilizó según el PC definido por el fabricante (1 S/CO) la exactitud fue 84.6% y la concordancia tuvo un índice de kappa de 0.27 indicando una exactitud elevada y un buen grado de acuerdo entre ambas pruebas. En segundo lugar, al realizar el cambio de PC según el lineamiento Lt.GM.DDSS.170418 (200 S/CO) la exactitud fue de 29.1% y la concordancia tuvo un índice kappa de 0.049 lo que indica una baja exactitud y un bajo grado de acuerdo entre ambas pruebas. Estos datos confirman una de las hipótesis centrales de este trabajo, que consiste en que el PC definido en el lineamiento es muy alto y está generando una gran cantidad de datos indeterminados que requieren una tercera prueba para su confirmación incrementando los tiempos de respuesta y aumentando los costos, como se puede visualizar en la tabla III.

La elección del PC es fundamental para asegurar el desempeño analítico y clínico de las pruebas diagnósticas, frecuentemente la aproximación inicial consiste en comparar la sensibilidad y especificidad de la técnica en comparación con una prueba de referencia. En el caso de este trabajo se utilizó el VIH-WB (MP diagnostics) como estándar de referencia para realizar la comparación, al considerar el potencial sesgo de comparar resultados de una

prueba de cuarta generación con una prueba de segunda generación se consideró prudente seleccionar como población de presuntos FP únicamente a los individuos que presentaran como mínimo una muestra pareada con diferencia de 30 días entre muestras de conformidad con cinética de seroconversión estimada por estudios longitudinales resumida en la figura 3. La elección del punto de corte no es un proceso simple, se debe sustentar en la evaluación de los riesgos derivados de los resultados FN y FP.

Sobre los riesgos de los FP, en primer lugar, se debe tener en cuenta el efecto de la prevalencia antes mencionado, pues la conducta más frecuente en los laboratorios clínicos es estimar el desempeño de una prueba diagnóstica en función de parámetros analíticos sensibilidad y la especificidad que son características intrínsecas de las pruebas diagnósticas enfocadas en su capacidad de detectar un determinado biomarcador en ciertas condiciones (validez analítica), nótese que esos parámetros no están en función del paciente y de su condición clínica, existen otras métricas como los valores predictivos (VPP y VPN) que reflejan de mejor manera la validez y utilidad clínica de la prueba ya que la confirmación de los resultados habilita la toma de decisiones clínicas como la evaluación del estado de la enfermedad, el inicio del tratamiento y el estudio de contactos. Volviendo a los FP, se sabe que la prevalencia tiene un efecto importante sobre el VPP (Banoo et al. 2006)

De acuerdo con datos publicados en 2018 Costa Rica tiene una prevalencia de VIH en la población general de 0,4% (ONUSIDA, 2018). Al carecer de datos actualizados de prevalencia, se optó por estimar la seroprevalencia de VIH en el HSJD durante el periodo del estudio obteniendo un 0,3%, dicho porcentaje se estimó sobre la base de un total de 107 509 análisis realizados en el HSJD durante el periodo del estudio, representado las “condiciones reales” donde se tiene un grupo heterogéneo caracterizado por diversos tipos de indicaciones para la realización de la prueba y sin hacer distinción entre los distintos grupos de riesgo. Es necesario destacar que esta estimación no corresponde a un estudio epidemiológico nacional, sino que es un reflejo de la población atendida en nuestro centro y las áreas de referencia dentro de su cobertura. Este valor estimado situaría a Costa Rica como un país de baja endemicidad al contrastarlo con la prevalencia del VIH entre adultos (de 15 a 49 años) a nivel mundial que fue del 0,7 % en el 2024 (UNAIDS, 2025). Como la prevalencia de la infección

por VIH, en general, parece ser baja la siguiente interrogante fue si la frecuencia con la que se presentan los FP en la práctica diaria difiere de lo esperado. Considerando los datos declarados por el fabricante para la prueba VIH Ab/Ag (Architect Abbott) sensibilidad 100% y especificidad 99.5% se tiene que el VPP teórico alcanzaría el 38.5% cuando la prevalencia de la población es de 0.3%. En condiciones reales la especificidad estimada mediante el análisis de los FP totales registrados en el HSJD durante el periodo del estudio de la prueba fue superior la declarada por el fabricante alcanzando el 99.97%, por lo tanto, el valor predictivo positivo fue de 91%. Esto implica que la probabilidad de que una persona con un resultado de tamizaje positivo realmente este infectado por VIH es muy alta, utilizando el PC de 1.0 S/CO definido por el fabricante y que, aunque en números parece que la cantidad de FP que llegan a fase de VIH-WB es elevada en números porcentuales es baja y parece corresponder a un número menor a lo esperable según estas estimaciones. Nótese que en términos de VPP ligeras variaciones en los decimales de la especificidad tienen un gran impacto sobre el resultado final, por lo cual los algoritmos de laboratorio deben considerar priorizar las pruebas confirmatorias con los desempeños analíticos más cercanos al 100%.

Existen varias aproximaciones para minimizar el efecto negativo de la baja prevalencia de la enfermedad sobre la validez y utilidad clínica de las pruebas de laboratorio enfocadas en la detección de anticuerpos específicos contra los microorganismos. En primer lugar la utilización estricta de las pruebas en escenarios donde exista una alta probabilidad preprueba permitiría maximizar el VPP asociado a un resultado de laboratorio (Canut et al. 2023), en el mejor de los escenarios las pruebas diagnósticas normalmente deben solicitarse para confirmar una enfermedad específica sospechada sobre la base del juicio clínico o sobre determinados antecedentes epidemiológicos, lejos de este escenario ideal en la práctica a menudo se solicitan como parte de una larga lista de pruebas para descartar una gran cantidad de enfermedades diferentes. Adicionalmente, en el caso específico del VIH la prueba en general carece de indicaciones específicas en un escenario como el nuestro, pues los objetivos de los sistemas de salud requieren de la realización de estas pruebas a la mayor cantidad de sujetos posibles aun sin un historial clínico que pueda sugerir la presencia de la enfermedad.

En segundo lugar, el diseño y la aplicación de algoritmos compuestos por distintas pruebas. En nuestro país la práctica más frecuente para saldar el problema de la baja prevalencia ha sido la determinación de anticuerpos anti-VIH mediante este tipo de aproximación ortogonal, en la cual se utiliza una segunda prueba de principio inmunológico distinto a la primera confirma los hallazgos para establecer el diagnóstico. Al analizar los 190 casos del grupo de los presuntos FP se corroboró que en todos los casos los resultados FP fueron generados únicamente en una de las dos pruebas utilizadas como tamizaje de conformidad con el lineamiento Lt.GM.DDSS.170418; esta falta de coincidencia en generar resultados FP entre dos o más inmunoensayos de distinto fundamento o distinto fabricante refuerza la seguridad de la estrategia ortogonal frecuentemente aplicada en distintos algoritmos diagnósticos aplicados a el diagnostico serológico de infecciones con baja prevalencia.

En esta investigación se observó que en el grupo de presuntos FP se describieron índices de reactividad oscilando entre 1.01 S/CO y 616 S/CO, con una mediana de 2.20 S/CO, con hasta 85% de los casos por debajo de 9.64 S/CO; los valores para arriba de este índice de reactividad parecen ser mucho menos frecuentes. Mas allá de estos hallazgos iniciales, al contrastar el comportamiento de nuestros FP con lo obtenido por otros grupos de investigación que abordaron el mismo inmunoensayo ubicando sus PC óptimos en índice de reactividad que varían desde los 21.8 S/CO hasta los 32.7 S/CO (White D, et al. 2022; Wu, L., et al. 2019; Chacón, Mateos, Holguín, 2017), se logró corroborar que el 90% de los datos de este los FP se situó por debajo de 20 S/CO, lo que indica que solo el 10% de los datos registrados en este grupo se presentó con valores de índices de reactividad por arriba de esta tendencia por razones que permanecen desconocidas en la actualidad. La combinación de estos datos parece sugerir que situar el PC entre 10 S/CO-20 S/CO puede ser una opción equilibrada para disminuir la frecuencia con la que se presentan los FP. Nótese que no es posible definir un PC que contemple la eliminación de todo el conjunto de FP registrados en este estudio sin impactar de manera importante la sensibilidad.

Sobre las implicaciones de los FN sobre la seguridad y eficacia en la atención al paciente. Los objetivos del diagnóstico de VIH son instaurar una terapia antiviral pronta, evaluar la condición clínica del paciente con la finalidad de mejorar su pronóstico y realizar los estudios

de contacto pertinentes. Desde un punto de vista clínico es muy sugestivo que los FN tendrán un impacto negativo tanto a nivel paciente como a nivel sistema de salud. Al realizar una evaluación del lineamiento Lt.GM.DDSS.170418 se puede apreciar un grupo de resultados que se consideran indeterminados (1-199,9 S/CO), los cuales tienen consecuencias muy similares a los negativos desde el punto de vista de los objetivos del diagnóstico del VIH antes citados.

En contraste, los verdaderos positivos mostraron valores mucho más altos la mediana fue de 97.9 S/CO, lo que sugiere que existe una separación amplia y consistente entre los índices de reactividad de los grupos VP y FP. Para reforzar esta apreciación se realizó una comparación de las medianas obteniendo una diferencia de 95.7 S/CO, la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney ($p < 0.0001$) sugiere que la diferencia observada entre ambos grupos es estadísticamente significativa, lo que confirma que los VP tienden de manera sistemática a presentar valores mucho más altos de S/CO que los FP. De conformidad con los datos de la tabla III, incrementar el PC disminuirá gradualmente la sensibilidad del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) generando un grupo grande de resultados en estado indeterminado hasta el punto de que en el PC de 200 S/CO solo 12.8% de todos los casos analizados en el grupo de los VP hubiera sido correctamente clasificado sin necesidad de pruebas adicionales. Las implicaciones desde el punto de vista de costos son contundentes, al modificar el PC del fabricante los costos en pruebas adicionales incrementarían considerablemente al igual que el tiempo de respuesta para la solución de los casos. Nótese que no es posible definir un PC que contemple la inclusión de todo el conjunto de VP registrados en este estudio sin impactar de manera importante la sensibilidad, el tiempo de respuesta y los costos.

Estos resultados sugieren que el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) posee una buena capacidad discriminativa al PC definido por el fabricante, ya que los VP tienden a concentrarse en valores mucho más altos de índice de reactividad, hecho que es fácil de observar en el gráfico de dispersión en el cual, los FP se agrupan en torno al punto de corte del fabricante.

Estos hallazgos permiten centrar la discusión en dos puntos importantes; en primer lugar, se comprobó que el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) tiene un buen desempeño en entornos de baja prevalencia como es el caso de la población costarricense, representada por los pacientes analizados en el HSJD, cuando se trabaja bajo las recomendaciones del fabricante para discriminar a los enfermos de los no enfermos. En segundo lugar, y más importante ya que es realmente el objetivo de este trabajo al evaluar el impacto del punto de corte establecido dentro del lineamiento, los resultados demuestran que al elevar el PC a 200 S/CO, se ha incurrido de manera innecesaria en un gran número de confirmaciones por VIH-WB además de reducir de manera drástica la sensibilidad del ensayo sin mejorar el desempeño general del mismo (como lo mostraron las métricas de concordancia diagnóstica y exactitud); lo que tiene repercusiones negativas en el tiempo de espera de los pacientes y también económicas para la institución, ya que las confirmaciones además de ser costosas, no son pruebas ejecutadas de manera rutinaria y requieren la interpretación por parte de personal experto, lo que ralentiza el proceso de diagnóstico.

Debido a las diferencias encontradas al contrastar los dos puntos de corte analizados, se procedió a evaluar el desempeño del ensayo en la predicción de un resultado positivo en la prueba confirmatoria VIH-WB (MP diagnostics) en distintos puntos de corte (1, 5, 10, 20 y 200 S/CO) empleando la curva ROC y el área bajo la curva. A medida que el PC aumenta, es posible observar como la sensibilidad disminuye y la especificidad se incrementa. Al finalizar el análisis se concluyó que no es posible establecer un PC que ofrezca un equilibrio adecuado entre sensibilidad, especificidad, costos y tiempo de respuesta mejor que el ofrecido por el PC definido por el fabricante utilizado en el contexto de un algoritmo multinivel que parece funcionar bien como herramienta para minimizar el impacto de la baja prevalencia sobre el VPP, pues de los 1003 casos VP 974 casos se caracterizaron por tener resultados positivos en todas las pruebas al momento del diagnóstico, mientras los 29 restantes correspondieron a seroconversiones, caracterizadas por resultados positivos en el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) y resultados negativos VIH-WB (MP diagnostics) y VIH-PR (Wiener Lab) lo que corresponde a un 2.9% de todos los resultados positivos registrados en este periodo, esto evidencia una deficiencia en la capacidad de los inmunoensayos de segunda y tercera generación para captar casos agudos pues su periodo de

ventana es más prolongado que el de los inmunoensayos de cuarta generación. Por otro lado, la confirmación de que los 190 casos presuntos FP solo tuvieron un resultado positivo de las 3 pruebas realizadas reafirma la seguridad de la estrategia ortogonal para disminuir el impacto negativo de los FP.

Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones de este estudio cabe mencionar la calidad de los registros en el Labcore, la complejidad en la construcción de la base de datos, que se utilizó como estándar de referencia el VIH-WB que es el ensayo de nuestro lineamiento a diferencia de muchos modelos internacionales que hicieron la transición a pruebas moleculares; y que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no fue posible controlar factores clínicos que pudieran influir en la reactividad serológica, como coinfecciones, inmunosupresión u interferencias analíticas.

El punto de la calidad de los datos es muy importante, ya que la calidad de los registros en Labcore fue variable. Se presentó mucha heterogeneidad, adicionalmente se encontraron varias inconsistencias y duplicaciones. Por otro lado, elaborar la base de datos fue un proceso complicado, ya que para extraer toda la información necesaria se realizaron búsquedas separadas para las distintas pruebas (VIH-WB y VIH Ab/Ag (Architect Abbott)) que luego tuvieron que integrarse manualmente, en varios casos la información estaba incompleta, ya que durante años el ingreso de resultados en el sistema no ha seguido un criterio uniforme, con ausencia de valores del índice de reactividad en algunas confirmaciones provenientes de otros centros asistenciales. A lo anterior, se suma una gran cantidad de muestras que no recibieron un seguimiento óptimo a los 30 días o del todo no tuvieron muestra de seguimiento, lo que provocó una gran pérdida de datos para este análisis y dejando casos inconclusos para efectos de la atención en salud. Adicionalmente se evidenció un gran número de duplicaciones de muestra innecesarias de pacientes con diagnóstico de VIH confirmado lo que se evidencia una necesidad de mejorar el aprovechamiento de los recursos con programas de optimización en el uso de pruebas diagnósticas. Estas limitaciones no solo demuestran la dificultad metodológica detrás de consolidar la información, sino también oportunidades de mejora estructurales en el flujo diagnóstico a nivel institucional.

CONCLUSIONES

El estudio permitió evaluar la exactitud diagnóstica del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) en condiciones reales de uso en el HSJD, generando evidencia aplicable para la evaluación de la práctica institucional. La evaluación de las pruebas de laboratorio en condiciones distintas a las de la validación realizada por el fabricante es vital, puesto que las pruebas se suelen utilizar en condiciones no controladas donde el inmunoensayo se aplica a una población mucho más amplia, heterogénea, donde la realización de las pruebas responde a una gran diversidad de indicaciones a las que se puede asociar un amplio espectro de probabilidades preprueba que van desde las más bajas hasta las más altas con su respectivo impacto sobre las métricas de validez y utilidad clínica.

En el PC definido por el fabricante (1 S/CO) el inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) demostró un desempeño sólido en condiciones reales, mostró resultados consistentes y clínicamente satisfactorios con respecto al estándar de referencia VIH-WB (MP diagnostics). Por otro lado, el desempeño al PC definido por el lineamiento Lt.GM.DDSS.170418 (200 S/CO) fue bajo en términos de sensibilidad, exactitud y concordancia con respecto al estándar de referencia VIH-WB (MP diagnostics). Adicionalmente en este PC los costos y el tiempo de respuesta fueron notablemente más elevados, en el PC de 200 S/CO el inmunoensayo únicamente mostró buen desempeño en la reducción de FP.

La combinación de estos datos sugiere que el impacto de los cambios realizados al lineamiento supracitado solo favoreció a la reducción de casos presuntos FP, de modo que el PC sugerido por el fabricante podría ser más seguro y eficaz en la atención de los pacientes.

Otros hallazgos de este trabajo aportaron evidencia hacia esta posición, la especificidad del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) registrada en el HSJD durante el periodo de estudio fue aproximadamente 99.97 %, esta métrica fue incluso superior a la reportada por el fabricante, lo que confirma su confiabilidad y su baja tasa de falsos positivos aun en condiciones no controladas. El valor predictivo positivo (VPP) calculado en las condiciones reales del HSJD alcanzó 91 %, una cifra elevada que respalda el uso del ensayo como prueba de tamizaje principal, incluso en una población de baja prevalencia.

Por otro lado, el fenómeno que permite la observación continua de casos presuntos FP en la determinación de anticuerpos anti -VIH parece ser la baja prevalencia de la enfermedad. Actualmente no se conocen las causas que originan el fenómeno de los FP. A conocimiento de la autora en Costa Rica no hay trabajos de esta naturaleza, por lo que el estudio de este fenómeno representa una oportunidad de investigación para conocer sus orígenes y desarrollar estrategias para minimizar al máximo su aparición. Por lo pronto, el algoritmo multinivel ha representado una estrategia segura y eficaz para evitar la generación de falsos diagnósticos minimizando el impacto de los FP en la atención de los pacientes.

Finalmente, al realizar el análisis ROC se consideró otros PC y se concluyó que no parece necesario ni conveniente realizar cambios al PC definido originalmente por el fabricante, mantener el PC en 1 S/CO permitiría reducir confirmaciones innecesarias y maximizar el aprovechamiento de los recursos, sin comprometer la detección de casos verdaderamente positivos de la forma más temprana posible, lo que es una aproximación más coherente con los objetivos globales relacionados al diagnóstico del VIH que se enfocan en la detección temprana y oportuna de los sujetos infectados. Por otro lado, si se considera ventajoso conocer el comportamiento del inmunoensayo a distintos PC como herramienta orientativa pues parece que en conjunto con los resultados de otras pruebas puede tener un rol predictivo que permita al médico realizar intervenciones oportunas. Un escenario interesante lo plantearon los 29 casos clasificados como VP de los sujetos que fueron inicialmente negativos en VIH-WB (MP diagnostics) y VIH-PR (Wiener Lab) pero positivos en VIH Ab/Ag (Architect Abbott) pues los 29 casos se caracterizaron por tener una carga viral positiva (Cobas HIV-1,Roche). Si bien es cierto el cálculo de percentiles altos como P95 y P97.5 sugirieron que los índices de reactividad de la población de los FP podrían ser tan altos como 97.6 S/CO y 133.5 S/CO, siguiendo el principio de Pareto se puede constatar que en general la mayoría de los casos que se clasifican como presuntos FP son menores a 10 S/CO, por ejemplo, el P80 fue de 7.4 S/CO y el 20% restante de los casos que están por encima de nivel corresponde a resultados FP que se presentan con baja frecuencia. Esta observación es coherente con la práctica clínica donde frecuentemente se observa que los resultados FP se suelen concentrar en valores cercanos a 1 S/CO como se evidencia en la figura 5.

Los resultados obtenidos en este estudio pueden ser aplicados para mejorar los algoritmos para el diagnóstico de VIH de la institución, promoviendo mayor seguridad, eficacia y eficiencia durante la atención de los pacientes.

A corto plazo, los resultados sugieren que retomar el PC del inmunoensayo VIH Ab/Ag (Architect Abbott) definido por el fabricante podría mejorar la exactitud diagnóstica, disminuir la cantidad de confirmaciones innecesarias, mejor tiempo de respuesta y una optimización en el uso de los recursos institucionales. Crear PC intermedios no parece representar una ventaja en términos de los objetivos de diagnóstico del VIH. Adicionalmente, con alguna frecuencia existe la posibilidad de que las instituciones cambien sus sistemas analíticos esto tendría implicaciones inmediatas pues, los analitos serológicos, concretamente aquellos donde se detectan anticuerpos de cualquier isotipo contra dianas antigénicas específicas, se consideran por su naturaleza, heterogéneos. Los anticuerpos tienen alta variabilidad en cuanto a su clase, subclase, afinidad, avidéz, paratopo y muchas de sus características son dinámicas y pueden variar a través del tiempo (Dimech et al. 2023). A nivel de trazabilidad metrológica esto tiene importantes implicaciones, la más importante de ellas es que no se cuenta con materiales de referencia primarios universalmente disponibles, razón por la cual no es posible comparar las magnitudes de las medidas obtenidas entre distintos sistemas analíticos, puesto la trazabilidad metrológica de las mediciones es referenciada a los calibradores específicos de cada fabricante (Dimech et al. 2015; Dimech et al. 2021). Frecuentemente estos sistemas analíticos proveen resultados cualitativos en una escala ordinal estas mediciones no son comparables entre los distintos sistemas analíticos equivalentes. Esto implica que los puntos de corte basados en valores cualitativos ordinales definidos por cualquier trabajo similar a este solo aplican para el sistema analítico específico en el que se realizaron y no deberían ser extrapolados para su aplicación en otros sistemas analíticos, aunque sean del mismo fabricante.

A mediano plazo, los hallazgos refuerzan la necesidad de revisar y actualizar el algoritmo diagnóstico nacional. Es indispensable considerar iniciar todos los tamizajes con pruebas de cuarta generación e incorporar pruebas confirmatorias más ventajosas en términos de periodo de ventana, como las pruebas moleculares con uso previsto diagnóstico. Finalmente, hoy en

día hay suficiente evidencia de que es seguro y eficaz incorporar dentro de los algoritmos diagnósticos las pruebas de detección de ácidos nucleicos del VIH, en primer lugar, para los menores de 18 meses y pacientes con inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos y en segundo lugar como herramienta para la resolución de discrepancias entre inmunoensayos de cuarta generación (Branson BM et al., 2018; National Center for HIV/AIDS, 2023).

Estos ajustes no solo alinearían al país con las guías internacionales de organismos de alto prestigio científico como los centros para el control y prevención de las enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés), sino que también mejorarían la eficacia, la seguridad y la eficiencia en la atención de los pacientes. La evidencia generada en este estudio tiene como fin orientar futuras decisiones institucionales y contribuir con la tendencia a la disminución de casos nuevos por VIH, mejorando el diagnóstico, manejo y control de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

Recomendación 1. Sobre el índice de reactividad en los inmunoensayos cualitativos para la detección de anticuerpos anti-VIH.

Considerar el índice de reactividad como herramienta de carácter orientativo y no diagnóstico. Sí bien es cierto que por encima de ciertos valores los resultados se van a comportar como VP, no existe una única relación S/CO que pueda distinguir de forma fiable y definitiva un resultado verdadero positivo de un falso positivo en la prueba de Ag/Ab para VIH (White et al, 2021); por ejemplo, en este estudio hay un falso positivo con un S/CO de 600, que, si bien no se presenta con mucha frecuencia, demuestra que el PC no puede ser la única herramienta en la toma de decisiones clínicas. Es necesario promover la toma de decisiones dentro de lineamientos basada en evidencia, ya que actualmente no se conoce cuál fue el estudio que dio origen al PC de 200 S/CO. Adicionalmente, nuestros datos comprueban que en caso de buscar un PC lo más adecuado posible, existen otros puntos de corte que podrían tener un mejor desempeño, sin embargo, este tipo de diseño de investigación no sería el más adecuado para estimar ese PC ni sus implicaciones en la atención del paciente.

Recomendación 2. Evaluar la pertinencia de la continuidad de la prueba de Western Blot-VIH.

Los datos sugieren que esta prueba como paso confirmatorio final en un algoritmo diagnóstico no es la opción más eficiente en términos de oportunidad diagnóstica, costo y tiempo de respuesta, dado que es una prueba de segunda generación que detecta únicamente anticuerpos tardíos (IgG), por lo que sí existe un caso de discrepancia en pruebas de 3ra y 4ta generación, el WB lejos de resolver la disconformidad, ralentiza el proceso. En línea con esta observación, eliminar el VIH-WB de los algoritmos diagnósticos de VIH es una sugerencia dada en el 2019 por la OMS debido a que “la interpretación de sus resultados y la notificación al usuario consumen tiempo y recursos valiosos en términos de costos y personal” (OMS, 2019), retrasando con frecuencia el inicio de la TAR lo que genera pérdidas en el seguimiento de muchos pacientes infectados. La OMS recomienda sustituir el VIH-WB con nuevas técnicas más rápidas, viables, exactas y menos costosas.

Recomendación 3. Calidad de la información digital.

A raíz de esta investigación, fue posible identificar retos relacionados a la calidad de la información dentro del sistema informático de laboratorio. Uno de los principales problemas estuvo relacionado a la heterogeneidad en que los distintos centros de salud registran las pruebas y la forma en que reportan sus resultados. Al respecto se puede proponer un eje de acción que subsane los casos identificados:

1. Establecer tanto en el expediente digital único en salud como a nivel del sistema informático de laboratorio códigos de digitación unificados e inequívocos de conformidad con la indicación médica específica.
2. Definir un único intervalo de referencia para cada una de las pruebas de determinación de anticuerpos anti-VIH y/o antígeno p24 en la institución. El intervalo definido debe ser homogéneo en todos los centros que oferten la misma prueba del mismo fabricante.
3. Unificar para toda la institución el nombre de cada uno de los inmunoensayos para la detección de anticuerpos anti-VIH y/o antígeno p24. El nombre elegido debe ser suficientemente informativo.
4. Armonizar la forma del reporte procurando informar el índice de reactividad en valores numéricos con las unidades correspondientes, de conformidad con lo provisto por el fabricante.

Adicionalmente se encontró problemas relacionados a la utilización de las pruebas que se evidenciaron en forma de reprocesos, repeticiones y duplicaciones de pruebas con fines diagnósticos. Al respecto los tomadores de decisión pueden incorporar los principios contenidos en la guía CLSI-GP49 “Developing and Managing a Medical Laboratory (Test) Utilization Management Program” permitiendo un manejo más eficaz y eficiente de los recursos institucionales.

Finalmente, una tarea pendiente es actualizar, unificar y optimizar el sistema de información del laboratorio clínico a nivel institucional, pues el sistema actual parece tener debilidades

en términos de interoperabilidad con instituciones como el registro civil, durante esta investigación se encontró registros carentes de sexo o fecha de nacimiento, adicionalmente se encontró una serie de sujetos identificados de forma provisional o errores en la identificación de los pacientes que aunque ya fueron subsanados en un 100% originalmente fueron excluidos de esta investigación. Los sistemas informáticos modernos de laboratorios automatizan este tipo de registros y adicionalmente pueden ser interoperables facilitando el proceso de identificación inequívoca de los pacientes.

Recomendación 4. Oportunidades de mejora para el algoritmo institucional de detección de anticuerpos anti-VIH

Con base en los resultados de esta investigación se propone:

1. Sustituir la prueba de tamizaje de tercera generación basada en inmunocromatografía de flujo lateral, por una de cuarta generación para incrementar la probabilidad de captar a todos los pacientes infectados que se presenten durante la fase aguda de la enfermedad. En este estudio de manera incidental, se corroboró que 29 sujetos VP se presentaron en periodo de ventana para las pruebas de segunda y tercera generación representando un porcentaje
2. Considerar sustituir el VIH-WB por pruebas moleculares con uso previsto diagnóstico. Al realizar una indagatoria de mercado es posible encontrar que estas pruebas aporten beneficios adicionales como la capacidad de detectar los ácidos nucleicos del VIH-2, realizar la carga viral con uso previsto diagnóstico o bien ser sistemas accesibles en el formato POCT (por sus siglas en inglés, point care of test). En todo caso más allá de lo técnico esta estrategia se debe asumir desde un punto de vista de la eficiencia, porque incluso la CDC advierte que puede resultar costo-prohibitiva en determinados escenarios (National Center for HIV/AIDS, 2023).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abdullah, A., Din, M., Waris, A., Khan, M., Ali, S., Riaz, M., & Salman, M. (2023). The contemporary immunoassays for HIV diagnosis: A concise overview. *Asian Biomedicine*, 17(1), 3–12.
2. Abbott Diagnostics. (2022). *Architect Systems HIV Ag/Ab*. Abbott Diagnostics. <https://www.abbott.com/>
3. Banoo, S., Bell, D., Bossuyt, P., et al. (2006). Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: General principles. *Nature Reviews Microbiology*, 4(Suppl 12), S20–S32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1570>
4. Blamey, R., et al. (2024). Situación epidemiológica de VIH a nivel global y nacional: Puesta al día. *Revista Chilena de Infectología*, 41(2), 248–258.
5. Branson, B. M. (2010). The future of HIV testing. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 55(Suppl. 2).
6. Branson, B. M., Owen, S. M., Wesolowski, L. G., Bennett, B., Werner, B. G., Wroblewski, K. E., & Pentella, M. A. (2018). Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: Updated recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872>
7. Canut-Blasco, A., Gómez-González, C., Barbero-Herranz, R., Barbero-Martínez, I., Abasolo-Osinaga, E., & Araba University Hospital Group on COVID-19 Diagnostic Tests. (2023). The importance of prevalence and pre-test probability on the microbiological diagnosis of SARS-CoV-2: The case of Spain in 2020. *Revista Española de Quimioterapia*, 36(5), 498–506. <https://doi.org/10.37201/req/033.2023>
8. Chaco, L., Mateos, M. L., & Holguín, A. (2017). Relevance of cutoff on a 4th generation ELISA performance in the false positive rate during HIV diagnostic in a low HIV prevalence setting. *Journal of Clinical Virology*, 92, 11–13.
9. Chinese Medical Association (CMA), & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022). Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2021 edition). *Infectious Diseases & Immunity*, 2(3), 166–191.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2023). *Criteria for laboratory testing and diagnosis of human immunodeficiency virus infection* (2nd ed., CLSI guideline M53). Clinical and Laboratory Standards Institute. <https://clsi.org/standards/products/molecular-diagnostics/documents/m53/>
11. De Cock, K. M., Jaffe, H. W., & Curran, J. W. (2021). Reflections on 40 years of AIDS. *Emerging Infectious Diseases*, 27(6).
12. Delaney, K. P., Hanson, D. L., Masciotra, S., Ethridge, S. F., Wesolowski, L., & Owen, S. M. (2017). Time until emergence of HIV test reactivity following infection with HIV-1: Implications for interpreting test results and retesting after exposure. *Clinical Infectious Diseases*, 64(1), 53–59.

13. Dimech, W. J., Vincini, G. A., Plebani, M., Lippi, G., Nichols, J. H., & Sonntag, O. (2023). Time to address quality control processes applied to antibody testing for infectious diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *61*(2), 205–212. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0986>
14. Dimech, W., Vincini, G., & Karakaltsas, M. (2015). Determination of quality control limits for serological infectious disease testing using historical data. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *53*(2), 329–336. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0546>
15. Dimech, W. (2021). The standardization and control of serology and nucleic acid testing for infectious diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, *34*(4), e0003521. <https://doi.org/10.1128/CMR.00035-21>
16. Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligo, B., & Buttò, S. (2010). HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *46*(3), 5–14.
17. Fiebig, E. W., Heldebrandt, C. M., Smith, R. I. F., Conrad, A. J., et al. (2005). Intermittent low-level viremia in very early primary HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *133*–137. https://journals.lww.com/jaids/abstract/2005/06010/intermittent_low_level_viremia_in_very_early.2.aspx
18. García, F., Álvarez, M., Bernal, C., Chueca, N., & Guillot, V. (2011). Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *29*(4), 297–307.
19. Glud, C., & Glud, L. L. (2005). Evidence based diagnostics. *BMJ*, *330*(7493), 724–726. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7493.724>
20. Hajian-Tilaki, K. (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian Journal of Internal Medicine*, *4*(2), 627–635.
21. Hocqueloux, L., Saez-Cirion, A., & Rouzioux, C. (2013). Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *JAMA Internal Medicine*, *173*(6), 475–476. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529554>
22. Hogan, C. M., Degruittola, V., Sun, X., et al. (2012). The setpoint study (ACTG A5217): Effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *Journal of Infectious Diseases*, *205*(1), 87–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180621>
23. Hokello, J., Tyagi, K., Owor, R. O., Sharma, A. L., Bhushan, A., Daniel, R., & Tyagi, M. (2024). New insights into HIV life cycle, Th1/Th2 shift during HIV infection and preferential virus infection of Th2 cells: Implications of early HIV treatment initiation and care. *Life*, *14*(1), 104.
24. Johnson, M., Everest, C., & Clark, D. (2023). The effect of treatment-associated mutations on HIV replication and transmission cycles. *Viruses*, *15*(1), 107.

25. Kazer, S. W., Walker, B. D., & Shalek, A. K. (2020). Evolution and diversity of immune responses during acute HIV infection. *Immunity*, 53(5), 908–924.
26. Koopman, J. S., Jacquez, J. A., Welch, G. W., et al. (1997). The role of early HIV infection in the spread of HIV through populations. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 14(3), 249–258. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9117458>
27. León, M. P. (2022). Infección por VIH: La pandemia del siglo XX que no nos abandona. *Acta Médica Costarricense*, 64(3), 1–3.
28. Marqués, D. (2021). Procesos asociados al control de la infección por el virus VIH: Caracterización a nivel molecular/celular [Tesis de doctorado, Universidad de La Laguna]. Universidad de La Laguna.
29. Masciotra, S., McDougal, J. S., Feldman, J., Sprinkle, P., Wesolowski, L., & Owen, S. M. (2011). Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *Journal of Clinical Virology*, 52(Suppl. 1), S17–S22. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.011>
30. Ministerio de Salud de la República de Costa Rica (MS). (2020). Informe de desarrollo de cascadas de prevención y atención, 2019. Costa Rica.
31. Myburgh, D., Rabie, H., Slogrove, A. L., Edson, C., Cotton, M. F., & Dramowski, A. (2020). Horizontal HIV transmission to children of HIV-uninfected mothers: A case series and review of the global literature. *International Journal of Infectious Diseases*, 98, 315–320.
32. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (U.S. Department of Health and Human Services). (2023). Technical update for HIV nucleic acid tests approved for diagnostic purposes. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/129018>
33. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2019). *Directrices unificadas sobre los servicios de detección del VIH para una epidemia cambiante*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550130>
34. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). (2019). Estadísticas: país Costa Rica. <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/costarica>
35. Rossi, E., Meuser, M. E., Cunanan, C. J., & Cocklin, S. (2021). Structure, function, and interactions of the HIV-1 capsid protein. *Life*, 11(2), 100.
36. Styer, L. M., Sullivan, T. J., & Parker, M. M. (2011). Evaluation of an alternative supplemental testing strategy for HIV diagnosis by retrospective analysis of clinical HIV testing data. *Journal of Clinical Virology*, 52(Suppl. 1), S35–S40.
37. Tenny S, Hoffman MR. Prevalence. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430867/>

38. UNAIDS. (2024). Fact sheet – Global HIV statistics [Informe]. https://embargo.unaids.org/static/files/uploaded_files/20240722_UNAIDS_Global_HI_V_Factsheet_en.pdf
39. UNAIDS. (2025). Fact sheet – Global HIV statistics [Informe]. https://www.unaids.org/sites/default/files/202507/2025_Global_HIV_Factsheet_en.pdf
40. Van Heuvel, Y., Schatz, S., Rosengarten, J. F., & Stütz, J. (2022). Infectious RNA: Human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. *Toxins*, 14(2), 138.
41. White, D. A. E., Sadoun, T., Tran, T., Wood, B. R., & Alter, H. J. (2022). Clinical utility of the signal-to-cutoff ratio of reactive HIV antigen/antibody screening tests in guiding emergency physician management. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 89(3), 332–339.
42. Williams, A., Menon, S., Crowe, M., Agarwal, N., Biccler, J., Bbosa, N., Ssemwanga, D., Adungo, F., Moecklinghoff, C., Macartney, M., & Oriol-Mathieu, V. (2023). Geographic and population distributions of human immunodeficiency virus (HIV)-1 and HIV-2 circulating subtypes: A systematic literature review and meta-analysis (2010–2021). *The Journal of Infectious Diseases*, 228(11), 1583–1591.
43. Wu, L., Li, X., Zhang, Y., Chen, H., & Zhang, L. (2019). Sample-to-cutoff ratios using Architect HIV Ag/Ab Combo: The influence with the results of supplemental tests and optimal cutoff value to predict HIV infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(5), e22866.
44. Xiao, T., Cai, Y., & Chen, B. (2021). HIV-1 entry and membrane fusion inhibitors. *Viruses*, 13(5), 735.