

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**USO DE PRUEBAS RÁPIDAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS B
VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y SÍFILIS EN
MUJERES EMBARAZADAS QUE ACUDEN A CONTROL PRENATAL AL
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS**

Informe de Tesis

Presentado por

Blanca Margarita Blanco Montúfar

Para optar al Título de

Química Bióloga

Guatemala, enero del 2004

ÍNDICE

	Página	
I.	RESUMEN	3
II.	INTRODUCCIÓN	5
III.	ANTECEDENTES	7
	A. Generalidades del embarazo	7
	B. Importancia de prevenir la transmisión vertical de hepatitis B, VIH y sífilis	7
	C. Hepatitis B	8
	1. Características del virus	8
	2. Infección vertical	9
	a. Patogénesis	9
	b. Manifestaciones clínicas	10
	c. Epidemiología	11
	d. Métodos de diagnóstico	13
	e. Prevención de la infección vertical	14
	f. Tratamiento de la infección vertical	15
	D. Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	16
	1. Características del virus	16
	2. Infección vertical	17
	a. Patogénesis	17
	b. Manifestaciones clínicas	18
	c. Epidemiología	19
	d. Métodos de diagnóstico	20
	e. Tratamiento y prevención de la infección vertical	21
	E. Sífilis	23
	1. Características del <i>Treponema pallidum</i>	23
	2. Infección vertical	23
	a. Patogénesis	23
	b. Manifestaciones clínicas	24
	c. Epidemiología	25
	d. Métodos de diagnóstico	26
	e. Tratamiento de la infección vertical	27
IV.	JUSTIFICACIÓN	29
V.	OBJETIVOS	31
VI.	HIPÓTESIS	32
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	33
VIII.	RESULTADOS	38
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	47
X.	CONCLUSIONES	53
XI.	RECOMENDACIONES	54
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
XIII.	ANEXOS	59

I. RESUMEN

La mayoría de las mujeres embarazadas de los países en desarrollo, sólo acuden a recibir atención prenatal una vez durante la gestación; dicha visita ocurre al final del segundo trimestre o después.

En Guatemala la vía más frecuente de transmisión de la hepatitis B, VIH y sífilis es la sexual, seguida de la vertical. Para el VIH la tasa de crecimiento en el número de casos en esta vía es acelerada, reportándose el 78% de éstos en los últimos cinco años (5).

El diagnóstico serológico en las mujeres embarazadas puede prevenir la transmisión vertical de la hepatitis B, VIH y sífilis, ya que su diagnóstico durante el embarazo permite tratar a las pacientes y disminuir las consecuencias en los recién nacidos.

Con el propósito de establecer la prevalencia de las infecciones por VIH, sífilis y hepatitis B en mujeres embarazadas que acuden a control prenatal al Hospital General San Juan de Dios, se recolectaron 358 muestras durante el período de mayo del 2,002 a enero del 2,003. Las muestras fueron corridas tanto para pruebas rápidas (inmunocromatográficas) como con pruebas tradicionales de diagnóstico (ELISA para VIH y hepatitis B y hemaglutinación indirecta para sífilis), con el objetivo de comparar la sensibilidad, especificidad relativas y la concordancia de los resultados obtenidos.

Así mismo se determinaron los factores asociados a estas tres infecciones tales como la edad, número de parejas sexuales y otros.

Después de analizadas las muestras, no se encontraron casos positivos para Hepatitis B, de manera que se obtuvo cero por ciento de prevalencia para hepatitis B; en el caso del VIH se obtuvo un 2.23% de prevalencia el cual es mayor al 1% reportado por las autoridades de salud para el año 2,000. En el caso de la sífilis se encontró un 1.1% de prevalencia menor que el reportado en Guatemala, usando solamente como prueba de diagnóstico el VDRL.

Las pruebas rápidas para la hepatitis B, no se pudieron validar por no haber obtenido casos positivos.

Con respecto al VIH la concordancia entre las pruebas rápidas y las pruebas ELISA fue del 100%, pero el valor predictivo positivo de la prueba rápida es bajo, porque la prevalencia de la infección en la población estudiada también es baja.

Para sífilis la especificidad de las pruebas rápidas es buena para detectar los casos negativos, pero por su alta sensibilidad se hizo necesario confirmar todos los casos positivos; la concordancia entre pruebas si superó la hipótesis planteada que era menor del 75%.

Es importante hacer notar que el único factor estadísticamente significativo para la transmisión del VIH en las mujeres embarazadas fue la sospecha de infidelidad de parte de la pareja.

Otro aspecto que se pudo notar es que la mayoría de mujeres embarazadas llegaron a su primera consulta prenatal arriba de los 7 meses de gestación. Por esta razón es necesario implementar pruebas en las cuales se obtengan resultados confiables en poco tiempo. Las pruebas rápidas, para iniciar con las medidas preventivas en los bebés lo más pronto posible.

También es necesario incluir en estos programas acerca de la transmisión de estas enfermedades y dar información apropiada a las mujeres de baja escolaridad.

Se recomienda ofrecer la prueba gratuita a toda mujer embarazada e instruirle en las formas de proteger al recién nacido de la transmisión vertical si ella resultase positiva a cualquiera de las infecciones.

II. INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), estima que unos 40 millones de adolescentes y adultos entre 15-34 años adquieren una infección de transmisión sexual (ITS) anualmente; tanto las ITS como los embarazos son sinónimo de actividad sexual sin protección. Por estas dos razones los programas de salud reproductiva deben intensificar sus esfuerzos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual y de otras infecciones del aparato reproductivo, especialmente a nivel de atención primaria de salud (1,2).

La mayoría de las mujeres se infectan con alguna ITS durante la adolescencia o en el período de transición de joven-adulta. Esta circunstancia provoca que los programas de prevención entre adolescentes y mujeres de edad fértil sean de prioridad inmediata (3).

El diagnóstico serológico en las mujeres embarazadas puede ser una estrategia eficaz para prevenir la transmisión vertical de sífilis, hepatitis B y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), ya que si se detectan temprano permite tratar a las pacientes y así, se puede disminuir significativamente las consecuencias de las mismas en los recién nacidos (3).

El grupo de mujeres embarazadas ha sido poco estudiado, y al estar ellas infectadas juegan un papel importante en la transmisión vertical de estas infecciones.

Con el presente estudio se detectó la prevalencia de las infecciones por hepatitis B, sífilis y VIH en mujeres embarazadas que acudieron a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios durante el período de mayo del 2,002 a enero del 2,003.

Se determinó la sensibilidad, especificidad relativa, eficacia y concordancia de las pruebas rápidas, en comparación a las pruebas regulares de diagnóstico, como son las pruebas con fundamento ELISA para hepatitis B, VIH y la hemaglutinación indirecta (TPHA) para sífilis.

Anteriormente se habían realizado estudios de este tipo para hepatitis B, en el año 1,998 en donde se determinó una baja prevalencia (0.23%), en otro realizado en el año 2,000 encontró un 0% de prevalencia de antígeno de hepatitis B (HbsAg) en mujeres embarazadas (4).

Con respecto al VIH, el Ministerio de Salud ha realizado estudios sobre el grupo de mujeres embarazadas detectando menos del 1% de prevalencia en mujeres parturientas. En cuanto a la sífilis en estudios anteriores se obtuvo un 2.7% de prevalencia usando como método diagnóstico el VDRL (5,6).

Se determinaron también los factores de riesgo asociados a estas tres infecciones.

III. ANTECEDENTES

A. Generalidades del embarazo y control prenatal

Embarazo es el estado que consiste en llevar el feto en desarrollo dentro del cuerpo de una mujer. Según La organización mundial de la salud (OMS), los períodos del embarazo se distribuyen así:

- Período pre-embrionario del séptimo al octavo día después de concepción.
- Período embrionario hasta el final del tercer mes (12 semanas)
- Período fetal desde el tercer al noveno mes de embarazo.

Durante este tiempo, la mujer embarazada se somete a exámenes (control prenatal) que le garantizan en lo posible, un embarazo no complicado y el nacimiento de un lactante vivo y sano. Hay evidencia de que las madres y los hijos que reciben cuidados prenatales corren menos riesgo de complicaciones (1-3).

Entre los beneficios del control prenatal están, la posibilidad de efectuar intervenciones, para disminuir los efectos de los riesgos y condiciones patológicas pre-existentes o desarrolladas durante el embarazo; otro de los beneficios radica el brindar la información necesaria a la madre para erradicar las prácticas de riesgo, así como también vigilar y promover el desarrollo normal del niño. Puede también servir como un soporte social para la mujer (7).

Esto es importante sobre todo en los países en desarrollo como el nuestro, donde uno de los pocos contactos que una mujer tiene con los sistemas de salud es a través de la atención prenatal (6,8,9).

B. Importancia de prevenir la posible transmisión vertical de las infecciones por hepatitis B, VIH y sífilis.

El papel de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) representan un problema de salud en los países en vías de desarrollo (3). La organización

Panamericana de la salud (OPS) estima para el área de América Latina, una tasa cruda de natalidad, entre los años 1,995 a 2,000 de 22.9 por cada 1000 habitantes y una media anual de nacimientos de 11,303, las cuales comparadas a países como Estados Unidos representan el doble. Los países en desarrollo dan el 85% de los nacimientos del mundo y en dicha población se da el 95% de los daños peri-natales (10-12).

Las evidencias más recientes demuestran, que si el obstetra conoce el estado de infección de la madre, se pueden tomar las medidas necesarias para reducir los riesgos de la transmisión vertical de las infecciones por hepatitis B, VIH y sífilis (13-15).

A continuación se describen la generalidades de los agentes infecciosos así como la patogénesis, manifestaciones clínicas, epidemiología, métodos de diagnóstico y tratamiento de cada una de las infecciones por hepatitis B, VIH y sífilis, relacionados con la transmisión vertical de los mismos.

C. Hepatitis B

1. Características del virus de la hepatitis B

Este virus pertenece a la familia hepadnaviridae, posee un virión con doble cubierta llamada partícula Dane, el centro (HbcAg) contiene dsADN incompleto y ADN polimerasa, está cubierto por una cápside proteica y una cubierta lipoproteica exterior (que forma el HBsAg). El centro o core tiene un diámetro de 27nm y la partícula Dane intacta mide 42nm de diámetro. También existen otras partículas en forma de esferas pleomórficas y túbulos que tienen un diámetro aproximado de 20nm; estas no contienen ácidos nucleicos y se forman por un exceso de antígeno de superficie del virus (16,17).

El HBsAg se describe como el material antigénico que es producido en el período de expresión del genoma del virus de la hepatitis. También ha sido llamado antígeno australiano, antígeno SH, Au/SH y antígeno asociado con hepatitis (HAA). El HBsAg es antigénicamente muy complejo, contiene lípidos, carbohidratos y proteínas. De esto se deduce que por lo menos se dan cuatro fenotipos diferentes; los subtipos dan información importante en

epidemiología, sin embargo no han sido asociados a formas particulares de enfermedad hepática. Existen también otras proteínas virales como el antígeno core (HBc) y el antígeno e (Hbe) (16,18).

Las nucleocápsides que se encuentran dentro de viriones circulantes o como centros (core) aislados dentro de células infectadas tienen partículas de forma icosaédrica de 27 nm de diámetro (18).

a. Patogénesis de la infección vertical por hepatitis B

La transmisión de hepatitis B de madre a hijo (transmisión vertical) proviene de madres que son portadoras crónicas del antígeno de hepatitis B; dicha transmisión puede ocurrir transplacentariamente en útero, o al momento del parto. Se desconoce el mecanismo exacto por el que se lleva a cabo la infección pero probablemente se debe como resultado de la mezcla de sangre materna en el momento del parto (19,20). El 95 % de los recién nacidos infectados con hepatitis B al momento de nacer, se convierten en portadores crónicos. La transmisión de HBV de madres portadoras del virus a sus hijos es un factor importante en regiones donde la prevalencia de hepatitis B es alta. Esta alta incidencia de transmisión vertical sugiere que el virus atraviesa fácilmente la barrera placentaria (20).

Algunos estudios han demostrado que la frecuencia de transmisión de HBV de madres a infantes es alta (76 por ciento) cuando ésta ocurre con hepatitis B en su fase aguda y durante el tercer trimestre del embarazo; y cuando sucede en los primeros dos trimestres del embarazo alcanza hasta un 10% (21).

Existen otras evidencias que sugieren que los infantes se infectan de madres HBsAg positivas, durante la labor de parto o el puerperio. En un estudio se examinó el contenido gástrico de los recién nacidos de madres HBsAg positivas, y el 95.3 por ciento de el contenido gástrico contenía HBsAg. Los autores sugieren que la presencia de HBsAg en vagina y en el fluido gástrico de los infantes durante la resucitación indican el probable mecanismo de transmisión.

Indicando esto como la ruta oral de transmisión del HBsAg en los recién nacidos (20,21).

Es posible también la transmisión por lactancia materna, ya que se ha encontrado HBSAg en la leche materna, aunque en bajas concentraciones (21).

Se ha sugerido que la infección neonatal con el virus de la hepatitis B, juega un papel importante en el desarrollo de carcinoma hepatocelular en la vida adulta, en países donde esta afección es una de las mayores causas de muerte en adultos jóvenes. Han encontrado madres de pacientes con carcinoma hepatocelular que son HBsAg positivas, cuatro veces más frecuentes que los padres; esto sugiere que el virus fue adquirido de la madre por transmisión vertical. Con el fin de disminuir este fenómeno sería adecuada la prevención de la transmisión madre a infante (21-23).

Como ya se explicó, los niños nacidos de mujeres con hepatitis B crónica tienen un alto riesgo de ser infectados con el virus de hepatitis B al momento del parto y de desarrollar cáncer de hígado al llegar a adultos. Por esta razón el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatría y el comité de Prácticas de Inmunización de Estados Unidos han recomendado que todas las mujeres deben realizarse la prueba de HBsAg en forma rutinaria en cada embarazo, ésta debe realizarse en el período prenatal de forma que se defina qué recién nacido requerirá tratamiento inmunoproláctico para prevenir la infección perinatal de hepatitis B. Han recomendado también que cuando no se haya realizado la prueba la madre y por lo tanto se desconoce su estado al momento del parto, el recién nacido debe ser vacunado como los niños que nacen de mujeres HBsAg positivo a las doce horas de nacido y una segunda y tercera dosis al mes y a los seis meses respectivamente (4,24,25).

b. Manifestaciones clínicas de la transmisión vertical de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B, forma parte de la familia de los Hepadnavirus. Si bien su riesgo de transmisión perinatal en los hijos de madres portadoras de antígeno de superficie de Hepatitis B es alto, en especial en el período

transporto, por su largo período de incubación la manifestación clínica neonatal es rara. Sus manifestaciones generalmente se observan a partir de los primeros 45 días de vida, no obstante en casos de infección in útero esta puede presentarse durante el período neonatal (21,22).

La sintomatología en la fase aguda se caracteriza por un período de incubación después un estado pre-ictérico, un tercer estadio que da la fase ictérica y por último es la fase convaleciente. El período de incubación puede tener un promedio de 4 meses. El período pre-ictérico puede durar de 7 a 20 días y se manifiesta fiebre, anorexia, incremento de la fatiga con el ejercicio mialgia, náusea y dolor en el cuadrante superior. La fase ictérica con hiperbilirrubinemia directa, hepatomegalia en ocasiones acompañadas de esplenomegalia, insuficiencia hepática, pre-madurez, hipotrofia, o coloración amarilla de conjuntivas y mucosas. En la fase convaleciente comienza a retornar el hígado a su tamaño normal, las náuseas y vómitos desaparecen y retorna el apetito (20). La aspartato amino transferasa (ASAT), se comienza a elevar entre la segunda a cuarta semana desde el período de incubación y persiste durante la fase ictérica. El recuento de glóbulos blancos usualmente es bajo, con relativa linfocitosis (20).

En el 60 - 75% de los casos la enfermedad es de curso benigno y en el 2 - 5% se presenta hepatitis severa de curso fulminante. Alrededor del 20-25% de estos pacientes cursan con hepatitis crónica activa (22).

En la infección de tipo crónico debida a HBV puede resultar a veces como una infección asintomática o sintomática. La hepatitis crónica puede ser clasificada por la biopsia de hígado en hepatitis crónica persistente, hepatitis activa crónica o hepatitis crónica activa con cirrosis (23).

Se ha estimado que más del 25 por ciento de los niños infectados crónicamente mueren de carcinoma hepatocelular o cirrosis del hígado (19,22).

c. Epidemiología de la infección vertical por hepatitis B

La prevalencia de los marcadores serológicos de la hepatitis B (HBsAg y anticuerpos a HBsAg) son muy variadas a nivel mundial (22).

Se ha encontrado que una prueba positiva para el HBsAg es más común en hombres que en mujeres. Sin embargo un mayor riesgo de ser infectado con el virus de hepatitis B está dado para los siguientes grupos: niños que nacen de madres infectadas con HBV, drogadictos que utilizan drogas intravenosas, compañeros sexuales de personas infectadas con HBV, familiares de personas con HBV, trabajadores del área de salud, pacientes que reciben múltiples transfusiones de sangre, hemodializados, personas con múltiples compañeros sexuales ya sean homosexuales o heterosexuales, pacientes internos de instituciones para problemas mentales y prisioneros (4, 22,23).

En la tabla 1 se indica la infección en neonatos e infantes, y su distribución geográfica mundial.

Tabla 1

Patrones geográficos y serológicos del virus de hepatitis B y su prevalencia y ocurrencia de infecciones en neonatos y la infancia ¹⁹

Prevalencia	HBsAg	Anti-HBs	Infección en neonatos/infantes	Área geográfica
Baja	0.1 - 0.5%	4 - 6 %	rara	Norteamérica Europa, Australia, C.A
Intermedia	2-7 %	20-55%	poco común	Mediterráneo, Sudamérica, Rusia, Japón, Este Europa
Alta	8 - 20 %	70 - 95%	común	China, Sudeste Asia, Africa tropical, Islas del pacífico, Sudamérica.

¹⁹ Maternal Hepatitis B screening practices-California, Conecticut, Kansas and United States, 1,992-93 MMWR 1994:311-32

En Guatemala se han realizado varios estudios sobre prevalencia de hepatitis B, especialmente en los grupos de riesgo. El personal médico y paramédico ha sido de los grupos más estudiados y revelan una prevalencia de 4 a 6 por ciento (4). Otros estudios revelan una seropositividad para HBsAg en reclutas militares de 2.0 por ciento, en clínica prenatal no se reportó casos positivos (0.0por ciento), en personas transfundidas de un 4 por ciento, en

clínica de enfermedades de transmisión sexual de 5.5 por ciento, en pacientes de emergencia de 1.0 por ciento (26,27) y pacientes odontológicos 6 por ciento (24). En 1,995 en el Hospital General San Juan de Dios se realizó un estudio sobre la incidencia de HBsAg en mujeres embarazadas, este estudio reportó una prevalencia de 0.23 por ciento (25). Otro estudio realizado en el año 1,998 reportó un 0.1 por ciento de prevalencia (4).

d. Métodos de diagnóstico de la hepatitis B

Los métodos utilizados para el diagnóstico pueden incluir métodos para determinar antígeno de superficie y anticuerpos anti-HBsAg (22).

Uno de ellos es la detección del antígeno de superficie del virus, y ha sido detectado por los siguientes métodos: ensayo en agar gel por difusión, contrainmunolectroforesis, fijación de complemento (FC), hemaglutinación (HA), inhibición de la hemaglutinación (IHA), radioinmunoensayo (IRMA), ensayo inmunoenzimático (ELISA) (18,19).

Otro de los exámenes es el anticuerpo a hepatitis B antígeno core (anti-HBc) este es mas comúnmente determinado por pruebas de radioinmunoanálisis RIA o ELISA (21).

La respuesta del HBc es al principio principalmente IgM, pero con el tiempo esta respuesta declina, y quedan un mayor título de IgG. Cierta minoría puede tener anticuerpos IgM anti HBc detectables hasta por 2 años. Los títulos permaneces altos durante el curso de la infección crónica (18).

El virus de hepatitis B antígeno e (HbeAg) y anticuerpo (Anti-Hbe) ambos antígeno y anticuerpo son detectados por RIA y ELISA. El HbeAg es detectado con gran carga de replicación viral y se puede aislar durante una infección crónica de HBV (17).

Existe también las pruebas de anticuerpos contra el antígeno de superficie (Anti-HBs); estas pruebas detectan los anticuerpos sobre la proteína S. Estos anticuerpos usualmente implican que el paciente tiene una alta respuesta a la vacuna de la hepatitis B, o ha resuelto una infección por hepatitis B (19).

El radioinmunoensayo e IRMA tienen la desventaja que no son pruebas rápidas, requieren de equipo especial y utilizan isótopos radioactivos pero dentro de las ventajas se pueden mencionar que es la metodología más sensible en la detección de HBsAg y anticuerpos anti HBs, además de ser bastante económicos, por lo que es una técnica útil como prueba de tamizaje (19).

El ensayo IRMA para HBsAg y anticuerpos anti HBsAg se basan en la doble captura del antígeno o del anticuerpo (técnica del sándwich), son ensayos de fase sólida en donde el antígeno o anticuerpo está unido a perlas de poliestireno. Para detectar HBsAg se utilizan anticuerpos anti HBsAg producidos en caballo que se unen a la fase sólida, al incubar las muestras y controles con las perlas el HBsAg presente en ellos se une a las anti HBsAg de las perlas, el material que no se unió es retirado al lavar las perlas, la reacción se pone de manifiesto con un anticuerpo monoclonal anti HBsAg marcado con yodo radioactivo, para que esta reacción se lleve a cabo es necesario otro período de incubación. El anticuerpo marcado no unido se retira por medio de lavados. El principio para la detección de anticuerpos anti HBsAg es el mismo, pero a la fase sólida se une HBsAg humano, este se une a los anticuerpos anti HBsAg presente en el suero y la reacción se pone de manifiesto por medio de un HBsAg humano marcado con yodo radioactivo (20-22).

Existen en el mercado pruebas rápidas para el diagnóstico de HBsAg, que son métodos inmunocromatográficos los cuales consisten en complejos inmunes que se forman al reaccionar los anticuerpos presentes en el suero del paciente con los antígenos unidos a las membranas de la tira de reacción; dichos complejos antígeno anticuerpo se hacen evidentes mediante una reacción enzimática, la cual da el color en la ventana de reacción (20, 22).

e. Prevención de la hepatitis B

Las nuevas infecciones pueden ser prevenidas con solo inmunizar a personas que son susceptibles con vacuna de hepatitis B. Las visitas de rutina a

control prenatal pueden ser usadas para la prevención de la infección por hepatitis B, con la vacunación (10,27).

Una estrategia de prevención con el fin de eliminar la transmisión del virus de hepatitis B incluye (27).

1. Una prueba en el control prenatal a la madre con el fin de identificar a recién nacidos que requieran inmunoprofilaxis para la prevención en infección perinatal.
2. Vacunación de rutina a recién nacidos de madres HBsAg negativas.
3. Vacunación de otros niños mas grandes y adolescentes.
4. Vacunación de adultos en alto riesgo de adquirir la infección.

La vacuna de hepatitis B es recomendada tanto para la pre-exposición como para la post-exposición como profilaxis. Otro tipo de profilaxis usada es el preparado de inmunoglobulina de hepatitis B (HBIG), pero este solo ofrece protección temporal (22,27).

f. Tratamiento de las infecciones verticales por hepatitis B

Para las infecciones agudas, no hay tratamiento específico, el descanso en cama no es necesario ni tampoco limitar las actividades rutinarias. Cuidado y atención con la dieta si es importante, debido a la nausea, que es más usual en la mañana (28).

En el tratamiento de la hepatitis aguda fulminante, los niños pueden ser admitidos en las unidades de cuidados intensivos para su tratamiento. Allí son monitoreados por edema cerebral, disfunción cardiopulmonar o por infecciones microbianas secundarias. Si sobreviven generalmente es necesario un trasplante de hígado, pero existe la posibilidad de una infección por HBV recurrente después del trasplante (28).

En los casos de las infecciones crónicas en niños por HBV las infecciones pueden ser asintomáticas, hasta que se presentan los casos de cirrosis y carcinoma hepatocelular. En estos casos han usado el interferón alfa.

Mostrándose una baja en el HbeAg y el HBV DNA en la sangre, normalización de ALT (21,22).

El interferón alfa es relativamente bien tolerado en niños con efectos secundarios como fiebre, fatiga, mialgia, anorexia, pérdida de peso y del cabello. Neutropenia y trombocitopenia, la medicación con acetaminofén puede ayudar a reducir estos efectos (22, 28).

D. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

1. Características del virus del VIH

El VIH es miembro del gen lentivirus, de la familia Retroviridae. Su genoma es más complejo que cualquier otro miembro de la familia de los retrovirus. Sus genes están codificados con elementos estructurales y enzimas, genes reguladores múltiples de proteínas que al parecer contribuyen a la replicación y patogenicidad del virus (29).

El virus de VIH maduro es esférico. De aproximadamente 110nm de diámetro y está compuesto por un core cilíndrico, rodeado por una envoltura lipídica. El core viral consiste en una concha estructural compuesta de una proteína (p24) procesada del polipéptido gag precursor. Entre esta concha hay dos copias de RNA dos tRNA primarios de la célula huésped original y múltiples copias de cada transcripción reversa codificada, y enzimas H RNase, la nucleocápside proteína (p7), cada copia de RNA sirve para condensar el RNA viral en la cápside durante el ensamble del virión. La proteína (p17) un tercer producto del polipéptido precursor gag envuelve al core del virión y es asociado con la envoltura viral (gp41). La glicoproteína externa (gp120), unida a la glicoproteína (gp41), estas glicoproteínas contienen los sitios de unión con la superficie de las células en las moléculas CD4, siendo estos funcionalmente importantes en el ataque y la entrada del virus (30).

Las interacciones químicas entre la superficie de la célula huésped (CD4) y la superficie proteica del virus son necesarias para el ingreso del virus. Las secuencias del involucramiento viral y la expresión química del receptor son importantes determinantes para el establecimiento y evolución de la infección.

Errores en la transcripción inversa proveen la base para la generación de la diversidad genómica del virus (29-31).

El alto nivel de replicación viral y una reducida habilidad inmunológica neonatal del sistema para controlar la replicación viral contribuye al rápido desarrollo de la enfermedad o depleción del CD4 en niños infectados con el virus (30).

a. Patogénesis de la infección vertical por el VIH

La edad a la que aparece la infección es determinante, particularmente cuando el inóculo viral es grande. En infantes donde el sistema inmune puede proveer un gran pool de células que permiten la infección por VIH-1 (31).

La inmunidad mediada por células es importante para el control de patogénesis intracelulares. El incremento en la severidad de muchas infecciones virales en neonatos e infantes sugieren disminución en la función inmune mediada por células (30).

Las células asesinas naturales (NK), juegan un mayor papel en el control de la replicación viral temprana. Este tipo de células son detectadas en el feto a las 6 semanas de gestación, y su número es similar al de un adulto. La habilidad de estas células para atacar las células infectadas por VIH-1, parece completamente desarrollada en el neonato (29,30). Sin embargo la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, está disminuida y estos niveles de células NK disminuyen al mes nacido (30).

Al momento del nacimiento y hasta los 18 meses de edad aproximadamente, los hijos de madres infectadas pueden tener una prueba positiva de anticuerpos contra VIH sin que esto sea necesariamente sinónimo de infección, ya que dichos anticuerpos pueden ser inmunoglobulinas de origen materno que cruzaron la placenta durante el embarazo. Debido a la importancia de saber lo antes posible si un recién nacido está o no infectado, se ha buscado diversas alternativas que permitan el diagnóstico de infección por VIH antes de los 18 meses de edad (29-31).

Los parámetros con los que nos podemos guiar para establecer el diagnóstico de infección por el VIH en niños son los siguientes:

1. sospecha de infección, basada en datos epidemiológicos o en el estado clínico del niño.
2. pruebas serológicas que incluyen el ensayo inmunoenzimático (ELISA) e inmunoelectrotransferencia (Western Blot). Detección del antígeno viral p24, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivo viral.
3. En niños asintomáticos menores de 18 meses de edad, nacidos de madres infectadas no es posible establecer por métodos convencionales. En estos casos se utiliza la PCR o el cultivo viral, que son las pruebas con mayor sensibilidad y especificidad para detectar la infección por el VIH. Con estas pruebas el diagnóstico puede establecerse en el 30-50 % de los casos en el primer mes de vida post natal y en el 95% de los niños de 3 a 6 meses de edad.
4. En niños mayores de 18 meses se utilizan las mismas pruebas que en adultos.
5. Se considera que un niño cursa con seroreversión y no está infectado por el VIH si los anticuerpos contra el VIH empiezan a ser negativos después de los seis meses de edad, no hay evidencia de infección por VIH por el laboratorio y no cumple con los criterios para el diagnóstico

b. Manifestaciones clínicas de la infección vertical por VIH

El VIH es un retrovirus que pertenece a la subfamilia lentivirinae, su mayor proteína estructural es la llamada p24, la cápside contiene dos copias de una cadena única de RNA y unas cuantas moléculas de la enzima transcriptasa reversa, la cual consiste de una DNA polimerasa que incorpora nucleósidos dentro del DNA usando como base el RNA viral (32,33).

La transmisión vertical de la infección se establece, perinatalmente, es decir abarcando los períodos prenatal, transnatal y post-natal. Diversas variables y cofactores pueden influir en la transmisión de la infección y entre ellas se encuentran:

- Estadío de la infección de la madre.
- Conteo de CD4.
- Infección aguda durante la gestación.
- Infecciones concomitantes.
- Realización de procedimientos invasivos.
- Administración de tratamiento antiviral durante el embarazo.
- La ruptura prematura y prolongada de membranas.
- El parto prematuro.
- La lactancia materna ha demostrado incrementar el riesgo de transmisión (8).

La infección que se adquiere en forma perinatal, tiene un progreso más rápido. El recién nacido generalmente es asintomático y sólo en raras ocasiones se ha asociado a presentación clínica que sugiere infección temprana por agentes involucrados en el síndrome de TORCH como son: citomegalovirus, herpes, rubéola y toxoplasma (4,9).

En la mayoría de los casos la edad media en el inicio de los síntomas es de 5.2 meses, si el cuadro clínico es manifestado durante el primer año de vida la sobrevida esperada es muy corta (5).

c. Epidemiología de la infección vertical por el virus de inmunodeficiencia Humana (VIH)

En Guatemala se reportó desde 1,984 a diciembre de 2001, un total de 4,369 casos (5).

La vía de contagio más frecuente es sexual y con el transcurso de los años, el número de mujeres ha ido en aumento, lo que ha hecho más estrecha la razón de casos hombre/mujer (2:1), especialmente en el grupo de 15 a 49 años. En estos momentos las mujeres constituyen más del 40% de todos los casos. Ello ha originado que se conozcan 185 casos de transmisión madre-hijo. En los más recientes estudios reportados han encontrado que en mujeres parturientas, en general no superan el 1%. La transmisión derivada de transfusiones sanguíneas es la menos frecuente de las documentadas (80 casos) (5).

Al utilizar las cifras recientes de estudios de seroprevalencia de VIH en mujeres embarazadas, parturientas o puérperas, mediante procesos de ajuste matemático se pueden hacer estimaciones de la prevalencia de infección en la población general. Dichos cálculos estiman que para 1,998 existían por lo menos 30,465 infectados con VIH en todo el país (5).

La transmisión perinatal predomina en países donde la transmisión heterosexual es prevalente. La transmisión perinatal de la enfermedad aumenta entre un 12 a 25 por ciento sin la ayuda de antiretrovirales. Recientemente se ha documentado que la terapia antiretroviral durante los períodos pre-parto, peri-parto y post parto con zidovudina, decrece la transmisión perinatal en aproximadamente un 8 por ciento. Por otro lado la incidencia de pérdidas fetales de madres embarazadas infectadas incrementa la morbilidad perinatal del VIH (34).

d. Métodos de diagnóstico de la infección perinatal por VIH

Con respecto al VIH existen en el mercado varias pruebas ELISA las cuales incluyen antígenos específicos correspondientes al VIH-1 grupo O (ANT70 o MPV5180 cadena) (35, 36).

A continuación se detallan los diferentes tipos de pruebas ELISA que existen en el mercado (36).

- Ensayo inmunoabsorbente indirecto, el cuál es de poca especificidad, se pueden encontrar inmunoglobulinas no específicas en el soporte sólido.
- Ensayo inmunoabsorbente del sándwich. El cuál tiene una excelente especificidad, y es mas sensible contra VIH sub tipo B durante la seroconversión.
- Ensayo inmunoabsorbente por inmunocaptura. Este tipo de test pueden detectar inmunoglobulinas en orina, saliva etc. Sin embargo son menos sensibles que los test de tercera generación durante la seroconversión.

- Ensayo inmunoabsorbente competitivo. Este test es altamente específico (36).

Las pruebas rápidas están basadas generalmente en una filtración a través de una membrana con antígenos recombinantes VIH-1 y VIH-2. Estos no requieren de equipo especial y los resultados se obtienen en menos de 30 minutos. Su simplicidad los hace aceptables para Países en vías de desarrollo (37,38).

Otro tipo de prueba rápida está basado en la aglutinación de partículas sensibilizadas al antígeno de VIH. Pero su alto costo y su inadecuada sensibilidad y especificidad los hacen de Uso limitado (39).

Las pruebas de Western Blot son de alto costo. Involucra nitrocelulosa que se transfiere a un lisado de VIH-1 o VIH-2, después de una electroforética migración en gel de polycrylamida. El Western Blot muestra la composición de los diferentes proteínas virales por anticuerpos específicos anti VIH-1 o anti-VIH-2. Las bandas positivas de dos de los tres mayores antígenos del grupo (gag, pol o env) se toman como resultados positivos (38).

e. Tratamiento y prevención de la infección perinatal por VIH

Se han realizado grandes esfuerzos para disminuir la transmisión vertical, los resultados del protocolo ACTG 076 reportaron una disminución del 65% de la transmisión con el uso de zidovudina (ZDV) a la madre durante el embarazo, transparto y seis semanas al recién nacido (40, 41).

Tabla 2

Tratamiento profiláctico de la mujer embarazada ⁴¹			
Mujer embarazada	14-36SDG	ZDV	100mgVO/4h/ día
Trabajo de parto	1 Hora	ZDV	2 mg/kg/h/IV
	Horas		
	Siguientes	ZDV	1 mg/kg/h (infusión continua)
Cesárea			
programada	4 horas previas	ZDV	1 mg/kg/h/IV
Recién nacido	6 horas de vida	ZDV	2mg/Kg/6h/VO/6 semanas

⁴¹ Vidal M. Tratamiento em transmissao vertical do VIH: o papel do préntal. I forum e II conferencia de cooperacao técnica horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000.650p.

De acuerdo a las estrategias globales aceptadas para disminuir la transmisión de la infección a <2% de los hijos de mujeres infectadas, antes del año 2,000, se están conjuntando una serie de estudios que permitirán el uso de dos o tres drogas antiretrovirales, así como la utilización de gammaglobulinas hiperinmunes tanto en la madre como en el neonato y la utilización de antisépticos específicos en lavados vaginales y el baño del recién nacido, elementos que brindan halagadoras perspectivas a futuro mediato que impactarán en la disminución de la transmisión perinatal (40-43).

Hoy en día se sabe que la carga viral del VIH de la mujer condiciona las probabilidades de transmisión; que dicha transmisión ocurre en el embarazo, parto y lactancia ya que en estas dos últimas circunstancias la transmisión ocurre por el contacto prolongado entre secreciones maternas y las mucosas del niño/a (41, 43).

El objetivo preventivo entonces está dirigido a disminuir la carga viral materna y evitar el contacto facilitador de la transmisión viral. Las medidas biomédicas complementarias a la farmacológica incluyen la intervención cesárea como vía de parto y la suspensión de lactancia materna, indispensables para incrementar la efectividad de los antiretrovirales (43).

El examen de detección del VIH es un requisito obvio para lograr la disminución de la transmisión del VIH. Este examen debe ser siempre informado, voluntario y acompañado de consejería; su implementación masiva

dependerá de las prevalencias en la población femenina en edad fértil y el costo-efectividad de la medida (42,44).

E. Sífilis

1. Características del *Treponema pallidum*

Esta bacteria es miembro de la familia Spirochataceae, las espiroquetas son móviles, dicha movilidad resulta de la acción de los flagelos axiales. Existen cinco géneros de la familia Spirochataceae, de los cuales solo *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*, son especies que causan enfermedad en humanos. La diferenciación en cuanto a género se basa por la morfología del organismo (45).

El *Treponema* mide de 5 a 20 um de largo y 0.092 a 0.5 um de diámetro y tiene fino filamento al final. Contiene de 8 a 14 ondas por célula, distribuidas elípticamente y es móvil en medios líquidos o sólidos (45).

Este microorganismo no es altamente infeccioso, una persona que tiene contacto sexual con un infectado tiene aproximadamente 1 chance en 10 de adquirir la enfermedad. El *T pallidum* sin embargo tiene la capacidad de invadir mucosas intactas o la piel en áreas de abrasión. La inoculación directa por contacto con una persona infectada es necesaria para adquirir la infección porque el microorganismo no sobrevive mucho tiempo fuera del huésped (45, 46).

a. Patogénesis de la infección vertical por sífilis

El infante generalmente es infectado en el útero presumiblemente por el paso transplacentar de *Treponema pallidum* proveniente de una madre infectada. Recientemente han encontrado que el *T. pallidum* puede ser aislado de aproximadamente el 74% de líquido amniótico proveniente de madres con sífilis temprana. Es posible que el *T. pallidum* pueda infectar al feto atravesando las membranas fetales, debido al acceso a el líquido amniótico y resultar en infección fetal. Alternativamente la infección puede ocurrir a través del contacto con una lesión infecciosa durante el pasaje por el canal del parto (46).

La mayoría de los infantes nacidos de madres con sífilis no tratada o tratada inadecuadamente que no tienen evidencia clínica o de laboratorio de la infección al nacer, pueden desarrollar manifestaciones clínicas tardías muchas veces varios meses después o años, sin tener tratamiento. La exacta patogénesis de este tipo de infección es desconocida (47,48).

Colonización nasofaríngea o gastrointestinal con *T. pallidum*, en la exposición en útero a líquido amniótico infectado puede jugar un papel importante en el desarrollo tardío de los síntomas de la infección en estos infantes, los cuales no son tratados adecuadamente durante el período del nacimiento (48).

b. Manifestaciones clínicas de la infección perinatal por sífilis

Esta enfermedad es una infección sistemática, contagiosa, de actividad prolongada y latente que puede afectar a cualquier individuo.

Es producida por el *T. pallidum* que pertenece a la familia Spirochaetaceae. De forma espiral, no se tiñe con colorantes especiales y se encuentra en las lesiones mucocutáneas húmedas. El hombre representa el único reservorio natural (46,47).

La sífilis congénita es una enfermedad crónica adquirida in útero por transmisión placentaria de la madre al feto en casos de mujer con sífilis no tratada (49).

La mayor incidencia de infección al producto se observa después de las semanas 16-18 de gestación ya que se considera que antes de este período, la placenta presenta una barrera protectora (50).

Existen dos tipos de presentación clínica de la infección: La sífilis de presentación temprana (menos de 2 años de vida) y la sífilis de presentación tardía (más de 2 años de vida)

La Sintomatología de la sífilis temprana es la siguiente:

- retardo del crecimiento intrauterino
- bajo peso al nacer
- alteraciones mucocutáneas: tales como rinitis mucopurulenta o

hemorrágica, erupción bulosa palmoplantar, perioral y perianal.

- erupción maculopapular, estrías labiales.
- alteraciones viscerales, como hepatoesplenomegalia.
- ictericia producida por bilirrubina indirecta y directa o por el mismo componente hemolítico de la enfermedad.
- alteraciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia.
- corioretinitis y neuritis óptica.
- alteraciones del SNC como hidrocefalia, convulsiones, retardo mental.

En la sífilis tardía se manifiesta después de los dos años de edad: manifestándose síndromes característicos con secuelas como queratitis intersticial (30-50% de los casos), sordera, alteraciones dentales (dientes de Hutchinson); daño a cartílago nasal ocasionando la imagen de nariz en silla de montar y tibia de sable (51).

c. Epidemiología de la infección vertical por sífilis

Desde 1,980 ha habido un rápido incremento en el número de casos de sífilis primaria y secundaria, este aumento en la enfermedad en adultos corresponde también con un incremento de la enfermedad congénita por sífilis. La enfermedad ha sido centrada en poblaciones donde existe abuso de drogas y prácticas de prostitución. La sífilis es una enfermedad que causa úlcera, esto está directamente relacionado con el incremento de la transmisión de VIH. En igual proporción se ha incrementado los casos de sífilis congénita. Tanto que en 1,987 la razón de casos congénitos era de 10.5 casos/100,000 nacimientos vivos, pero en 1,991, se reportaron 4,398 casos de sífilis congénita siendo la proporción de 107/100,000 nacimientos vivos (52).

La sífilis congénita es una enfermedad manejable para su erradicación y curación, principalmente a nivel de atención prenatal. El progreso en el control de esta enfermedad está en los programas de salud los cuales requieren de tratamientos y diagnósticos efectivos (53).

d. Métodos de Diagnóstico de la infección perinatal por sífilis

El VDRL es reactivo en el 75% de los casos de sífilis primaria en adultos. La sífilis secundaria se caracteriza por un VDRL reactivo con una dilución arriba de 1:16, estudios sugieren que el VDRL puede convertirse en negativo, después de dos años de tratamiento. Sin el tratamiento en el tercer estadio de sífilis puede convertirse en negativo el VDRL. Este tipo de pruebas tiene el inconveniente de resultar positivos en enfermedades de tipo autoinmune, tales como el lupus eritematoso y en pacientes no sífilíticos que tienen infecciones causadas por virus especialmente mononucleosis, hepatitis viral, micoplasma o protozoos, en adictos a la heroína, en pacientes con cirrosis, malignidad y raramente durante el embarazo (54).

También se ha observado que en el 1 al 2% de los pacientes con sífilis secundaria puede exhibir un fenómeno de prozona, resultando en un falso negativo (47).

Con respecto a las pruebas de anticuerpos contra treponemas, requieren de los microorganismos usualmente obtenidos de conejos infectados. El antígeno del treponema ha sido detectado por el test de FTA. Pero tiene el inconveniente de ser una prueba que requiere de un microscopio de fluorescencia y personal altamente tecnificado (48).

El desarrollo de test de hemaglutinación, por ejemplo el TPHA y el MHA-TP son pruebas específicas, que no requieren de equipo especializado y pueden ser fácilmente montadas en varios laboratorios. Sus resultados son muy similares a los obtenidos con el FTA-ABS, siendo igual de eficiente y específico (54).

Cerca del 90% de los pacientes con chancro sífilítico primaria tienen positivo el test de hemaglutinación, y todos los pacientes con infección tardía diseminada tienen una reacción positiva.

En recién nacidos la detección de anticuerpos de tipo IgM por FTA-ABS ayudan a distinguir entre una infección por el paso por el tracto genital de una infección congénita, ya que estos anticuerpos no atraviesan la barrera

placentaria. Sin embargo estudios clínicos indican que el 20 al 39% se pueden obtener falsos negativos y de un 10% de casos falsos positivos (52).

Ensayos inmunoabsorbentes (ELISA), estos test han sido desarrollados para detectar ambos anticuerpos no treponémicos y los treponémicos. Son usados para el diagnóstico de sífilis congénita (52).

Actualmente se usan ensayos inmunocromatográficos para la detección cualitativa de los anticuerpos frente a los antígenos del *T. pallidum*, estas pruebas ayudan a detectar los anticuerpos frente a los antígenos del treponema, por lo tanto son métodos treponémicos específicos (52).

e. Tratamiento de la infección perinatal por sífilis

El *Treponema pallidum* es extremadamente sensible a la penicilina, la concentración mínima inhibitoria de penicilina es de aproximadamente 0.004 U. Sin embargo el tratamiento efectivo para sífilis es el que mantiene una concentración mínima inhibitoria de 0.03 u/ml de penicilina en suero por 7 a 10 días (51).

Durante el embarazo toda mujer debe ser examinada para ver si no es reactiva para sífilis, y después durante el tercer trimestre con una segunda prueba. La seropositividad con pruebas no treponémicas requieren de una evaluación completa, incluyendo test serológicos cuantitativos no treponémicos. En ausencia de síntomas y test treponémicos negativos se requiere una posterior evaluación dentro de un término de 4 semana (52).

Para los infantes en los que se sospecha de sífilis congénita o los cuales se les ha diagnosticado sífilis congénita se sugiere:

- Penicilina G sódica cristalina a dosis de 50,000U/Kg./dosis cada 8 horas por 10 a 14 días. En especial ante sospecha o diagnóstico de neurosífilis.
- Penicilina procaínica: 50,000U/Kg./día IM durante 10 - 14 días excepto en neurosífilis.
- Se debe evitar el uso de penicilina benzatínica por su pobre difusión a SNC.

A todo paciente con diagnóstico de sífilis se debe realizar seguimiento pediátrico (51,52).

IV. JUSTIFICACIÓN

La importancia del presente estudio radicó en el diagnóstico temprano de la transmisión vertical de las infecciones por hepatitis B, VIH y sífilis, con el fin de iniciar la prevención y tratamiento oportuno.

La transmisión vertical de la infección por VIH, se estima actualmente en 1%. El primer caso de transmisión vertical se reportó en 1,993. Para diciembre de 1,999 se han registrado 141 casos; en los últimos años este tipo de transmisión ha ido en aumento, pero actualmente no se contaban con cifras que indicaran con que frecuencia y proporción se produce la transmisión vertical en el país.

Con respecto a la transmisión vertical de la hepatitis B, de acuerdo a un estudio reciente realizado en este mismo hospital por la Facultad de Farmacia de tesis de graduación del año 2,000, en mujeres embarazadas, se encontró un prevalencia de 0% para el antígeno de hepatitis B.

Acerca de la infección por sífilis, estudios han demostrado prevalencias entre mujeres embarazadas hasta de un 7.37 por ciento en Guatemala.

La mayoría de las mujeres embarazadas de los países en vías de desarrollo, sólo acuden a recibir atención prenatal una vez durante la gestación. Dicha visita según la Organización Panamericana de la Salud (OMS), suele tener lugar al final del segundo trimestre o incluso después. La mayoría de las mujeres siguen dando a luz fuera de los centros clínicos, sobre todo en las zonas rurales, sin recibir una atención calificada. Otras muchas solicitan ayuda obstétrica sólo cuando aparecen complicaciones.

Con la ayuda de las pruebas rápidas, se puede fácilmente establecer programas de prevención y diagnóstico en áreas rurales y centros de salud, ya que no requieren de aparatos para su ejecución e interpretación, así que uno de los objetivos de este estudio fue comprobar la eficacia de las pruebas rápidas su sensibilidad, especificidad y concordancia con las pruebas regulares de diagnóstico.

De esta forma implementarlas, en todas las maternidades del sistema público de salud, a fin de multiplicar la prevención de estas infecciones. No sin antes capacitar al personal de estas áreas en la orientación pre y post prueba.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia de hepatitis B, VIH y sífilis en una muestra de mujeres embarazadas que acuden a la consulta prenatal del HGSJD.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas para hepatitis B, VIH y sífilis y compararlas con las pruebas regulares de diagnóstico.
- Determinar los factores de riesgo asociados a las infecciones por hepatitis B, VIH y sífilis en mujeres embarazadas que acuden a la consulta prenatal del HGSJD.

VI. HIPÓTESIS

El valor de la concordancia de las pruebas rápidas para el diagnóstico de hepatitis B, VIH y sífilis versus las pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) es menor del 75%.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo

1. Población

Todas las mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios.

2. Muestra

Trescientas cincuenta y ocho mujeres embarazadas que accedieron a realizarse las pruebas. (referirse a diseño del estudio).

B. Recursos

1. Recursos Humanos

- a. Tesista: Blanca Margarita Blanco Montúfar
- b. Asesores: QB. MSc. Blanca Samayoa Q.B.

2. Recursos Institucionales

- a. Ginecología del Hospital General San Juan de Dios.
- b. Laboratorio Clínico de la Asociación de Salud Integral (ASI).
- c. En el laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.

3. Materiales.

- a. Equipo para la obtención de muestras de sangre agujas para extracción al vacío (vacutainer) de 22X 1
ligadura
tubo de vidrio con vacío, sin anticoagulante de 10cc.
gradilla
algodón
alcohol
guantes descartables
masking tape para rotular
- b. Equipo necesario para procesar cada una de las pruebas de Determine de Abbott (hepatitis B, VIH y sífilis).

centrífuga

pipetas pasteur

viales 1.5 ml de almacenamiento de sueros

pipeta automática de volumen variable o de 50 ul.

tips amarillos

refrigeradora

congelador para almacenar los sueros -20° C

marcador permanente

c. Reactivos, pruebas rápidas Determine de Abbott

d. Reactivos para las confirmaciones de las pruebas positivas

Sistema IMXHBaAg de Abbott.

Sistema Imx de Abbott y reactivos HIV -1/HIV-2 III PLUS. de Abbott,

Lector Med-Tek para leer los Western Blot, y reactivos marca Genelabs.

Syphilis TPHA test liquid (HAI de HUMAN)

C. Procedimiento

Para cumplir con los objetivos de este estudio se plantearon las siguientes actividades:

1. Reclutamiento de pacientes y determinación de factores asociados.

a. Selección de una muestra de 358 pacientes embarazadas que accedieron a realizarse las tres pruebas.

b. Se obtuvo el consentimiento escrito para participar en el presente estudio, incluyendo autorización para obtener muestra de sangre .

c. Se realizó una entrevista que incluyó preguntas acerca de los riesgos a los que ha sido expuesta la paciente para contraer cualquiera de estas enfermedades (ver entrevistas, adjuntas, anexo 2).

d. Se brindó orientación pre prueba antes de obtener una muestra de sangre. Y se dio también orientación post prueba con el fin de explicar a las pacientes como se contagia esta enfermedad y como se puede prevenir; así como el significado de los resultados positivos y

negativos.

2. Obtención de muestras

a. Se obtuvo de 10 mls. de sangre. Se rotuló adecuadamente los tubos, encuestas y consentimientos, por medio de un correlativo con el mismo número se identificaban la encuesta, el consentimiento del paciente, el tubo donde se obtuvo la sangre y el tubo donde se almacenó el suero de la usuaria.

3. Procedimiento para análisis de sueros:

- a. Se separaron los sueros por medio de centrifugación.
- b. Se corrieron las pruebas rápidas de DETERMINE de Abbott, las cuales utilizan los métodos inmunocromatográficos, para hepatitis B, VIH sífilis y el procedimiento e interpretación es la misma para los tres.
- c. Antes de aplicar la muestra se quitó la cubierta metálica de cada tira, y se rotuló con el número de muestra que le correspondió.
- d. Con una pipeta automática de 50 microlitros se aplicaron en la almohadilla de la muestra.
- e. Se esperó un mínimo de 15 minutos y se hizo la lectura del resultado como se describe a continuación:

Tabla 3

Interpretación de los resultados de las pruebas rápidas

Resultado	Control	Muestra
Positivo	barra rosada	barra rosada
Negativo	barra rosada	ninguna barra
Inválido	ninguna barra	ninguna barra

4. Confirmaron las pruebas rápidas en el laboratorio clínico del HGSJD. Por medio de las pruebas ELISA para hepatitis B, VIH y TPHA para sífilis.

D. Análisis y manejo de datos.

1. Diseño del estudio

Este fue un estudio descriptivo observacional prospectivo y de seguimiento con muestreo no probabilístico por conveniencia, todos

los datos fueron analizados en el programa epidemiológico Epi Info 6.

2. Tamaño de la muestra

Por conveniencia no probabilístico, de 358 mujeres embarazadas, que acudieron a la consulta prenatal del HGSJ. Se llevó a cabo un estudio doble-ciego, el cual tuvo como finalidad evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas. A esto se llama estudio doble-ciego, porque ninguna de las dos partes conoció el resultado de la contraparte. Como se explicó anteriormente, después de separado el suero se dividió en dos partes, una de las cuales se trabajó en el laboratorio de ASI, y la otra se envió al laboratorio clínico del HGSJD para los análisis correspondientes de Imx de hepatitis B, VIH y TPHA para sífilis, así como las confirmaciones de VIH por Western Blot.

3. Análisis estadístico

Los análisis se efectuaron con un nivel de confianza del 0.05. La variable de respuesta fue la proporción de usuarios con resultados positivos y negativos para las diferentes pruebas.

4. Análisis de variables

Se llevó a cabo un análisis univariado a través del uso de frecuencias, seguido de un análisis bivariado por la prueba de Chi cuadrado. Así como sensibilidad y especificidad, valor predictivo negativo y positivo, eficacia de la prueba y valor Kappa (concordancia de las pruebas)

		Enfermedad	
		Presente	ausente
Prueba	Positivo	positivo verdadero	falso positivo
	negativo	falso negativo	verdadero negativo

Fórmula para obtener la eficacia de la prueba:

$$\frac{\text{Verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{Verd positivos} + \text{falsos positivos} + \text{verd. Neg} + \text{fal neg}} \times 100$$

VIII. RESULTADOS

A. Descripción general de la muestra estudiada

La muestra de mujeres embarazadas que participaron en este estudio fue de 358, durante un período de nueve meses. Las actividades en este período, además de las sesiones de pre y post orientación y pruebas, incluyeron la elaboración de un rotafolio con información de los microorganismos causantes de estas tres infecciones, las formas de transmisión y de prevención de estas infecciones en mujeres embarazadas. Durante estas charlas se indicaba la utilidad de las pruebas, y se les invitaba a que se las realizaran. Se prepararon también pláticas dirigidas al personal médico y de enfermería encargado de dichas áreas en el hospital.

Luego de que cada usuaria consentía en realizarse la prueba se procedía a una entrevista que incluía, datos generales demográficos y factores de riesgo asociados.

Las características demográficas de la población de mujeres embarazadas que participaron en este plan piloto se presentan en la tabla 4. Como se puede observar la mayor parte de las usuarias eran mujeres jóvenes menores de 32 años y el 52.2% (187) de las pacientes tenía una baja escolaridad (primaria); el 77.4 % (277) eran amas de casa y de las que trabajaban, el 75% tenía menos de Q1,000.00 de ingreso mensual.

En la tabla 5 se describen las características de riesgo de este mismo grupo; se observa que la mayoría de las pacientes había tenido 3 embarazos y el 26% (93) de las pacientes había tenido algún aborto en su vida, el 99.4% (356) de las mujeres sólo había tenido de 1 a 2 parejas sexuales. El 10.6% (38) de las pacientes había padecido de alguna infección de transmisión sexual.

Tabla. 4
 Características demográficas de las mujeres embarazadas en el período de mayo
 2002 a enero 2003
 (N= 358)

Características	N	(%)
Edad (años) ¹		
<= 26	189	53%
>= 26	169	47%
Estado civil		
Casado/Unido	308	86%
Otros	50	14%
Donde vive		
Capital	286	80%
Otros	72	20%
Donde nació		
Guatemala	187	52.2%
Santa Rosa	23	6.4%
San Marcos	20	5.6%
Jutiapa	15	4.2%
El Salvador	12	3.4%
Otros	101	28.2%
Etnia		
Ladina	340	95%
Indígena	18	5%
Escolaridad		
No estudió	21	5.9%
Primaria	187	52.2%
Secundaria	108	30.2%
Otros	42	11.7%
Ocupación		
Ama de casa	277	77.4%
Estudiante	20	5.6%
Comerciante	20	5.6%
Servicios domésticos	17	4.7%
Otros	24	6.4%
Estado Laboral		
No asalariado	304	85%
Asalariado	54	15%
Ingreso Mensual		
No tiene ingreso	300	84%
Otros ²	58	16%

¹ Edad mínima=13, máxima= 45, DE= ± 7.46; 75% mujeres tenía menos de 32 años.

² Media= Q.907.00, DE= Q.600.00, mínimo=<Q.200.00, máximo= Q.4000.00; 75% <Q.1000.00.

Tabla 5
Características de riesgo de las mujeres embarazadas en el período de mayo
2002 a enero 2003
(N=358)

Características	n	(%)
Semanas de gestación ¹		
<=31	268	75%
>=31	90	25%
No. de embarazos ²		
<=4	268	75%
>=4	90	25%
No. de abortos		
No abortos	253	71%
1 - 2 abortos	93	26%
>= 3 abortos	12	3%
No. de hijos vivos		
1 - 2 hijos	146	41%
3 - 5 hijos	83	23%
Más de 7 hijos	129	36%
No. de hijos muertos		
1 hijo muerto	34	9.5%
2 - 3 hijos muertos	20	5.5%
Ninguno	304	85%
No. de parejas sexuales		
1 - 2 parejas	350	97.7%
mas de 3 parejas	8	2.23%
Situaciones de riesgo ³	243	
No se considera a riesgo	89	64%
Sospecha infidelidad	1	23.4%
Trabajador del sexo	40	0.3%
Compañero usador de drogas	3	10.5%
Compañero VIH/SIDA	4	0.8%
Otras		1%
Otras situaciones de riesgo ³	238	
No se considera a riesgo	46	64.2%
Vacuna contra hepatitis B	35	12.4%
Ha recibido sangre o hemoderivados	21	9.4%
Historia de hepatitis	12	5.7%
Trabajador de la salud	13	3.2%
Ha usado drogas	6	3.5%
Otras		1.6%
Frecuencia de ITS ⁴	320	
No	38	89.4%
Si		10.6%

¹ Media= 22 semanas, DE= ± 9.73, mínimo= 2, máximo= 42; ² Media= 3 embarazos, DE= ± 2.00, mínimo= 0, máximo= 1; ³ Respuestas múltiples no suman 358; ⁴ Infección de transmisión sexual

B. Rendimiento de las pruebas

De las muestras obtenidas se realizó un estudio doble ciego para determinar la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas en comparación al método estándar ELISA utilizado de rutina (ver Tablas 6-9).

En la tabla 6 se observan los resultados con respecto a hepatitis B. De todas las muestras analizadas, ninguna usuaria resultó positiva por el método de prueba rápida (HBsAg) para hepatitis B por lo que no fue posible calcular la prevalencia, sensibilidad y especificidad de la prueba ni su eficacia y la concordancia de las pruebas rápidas con respecto a las pruebas ELISA.

Tabla 6
Comparación de las pruebas rápidas para Hepatitis B y las pruebas con fundamento ELISA
(N=358)

Prueba rápida ²	Prueba con fundamento ELISA ¹		
	Positivo	Negativo	Total
Positiva	0	0	0
Negativa	1 ³	357	358
Total	1	357	
	Resultado	Intervalo de confianza del 95%	
Sensibilidad relativa:	NC ⁴	NC	
Especificidad relativa:	NC	NC	
Valor Predictivo Positivo relativo	NC	NC	
Valor Predictivo Negativo relativo	NC	NC	
Eficacia prueba rápida versus prueba ELISA	100.0%		
Coefficiente Kappa	NC		

¹Prueba ELISA AXYM system HBsAg Abbott, ² Prueba B Determine de Abbott ; ³Negativo al confirmar por AXSYM system CORE, Abbott HBsAg y anti HBc Cobas, ROCHE; ⁴NC= no cuantificable.

Con respecto VIH en la tabla 7 se presentan los resultados incluyendo indeterminado y negativo; en la tabla 8 luego de haber efectuado la comparación de los resultados con el estándar de oro (Western Blot, se eliminaron los resultados negativo e indeterminado. Se obtuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 100%, por lo que los resultados fueron comparables a la prueba de referencia. En donde el valor predictivo negativo (VPN) de la prueba rápida fue de 100%, lo cual evita realizar pruebas confirmatorias cuando la prueba es negativa, y el valor predictivo positivo (VPP) es de 100% con intervalo de confianza de (IC_{95%}: 59.8-100) , el cuál es

comparable a un estudio anterior realizado sobre el mismo tipo de prueba en el año 2,000 en este mismo centro asistencial (35). La eficacia de las pruebas rápidas para VIH fue de 99.72% y la concordancia entre la prueba rápida y las pruebas con fundamento ELISA fue 1 (perfecta) ver anexo (4).

Tabla 7
Comparación de las pruebas rápidas para VIH y las pruebas con fundamento ELISA (incluyendo indeterminado y negativo) (N=358)

Prueba rápida ²	Prueba con fundamento ELISA ¹		
	Positivo	Negativo	total
Positivo	8	1 ³	9
Negativo	1 ⁴	348	349
Total	9	349	

	Resultado	Intervalo de confianza del 95%
Sensibilidad relativa	88.9%	(59.8 , 100.0)
Especificidad relativa	99.7%	(98.2 , 100.0)
Valor predictivo positivo	88.9%	(50.7 , 99.4)
Valor predictivo negativo	99.7%	(98.2 , 100.0)
Eficacia de la prueba rápida versus Prueba ELISA	99.72%	
Coeficiente Kappa	0.89	

¹ Prueba ELISA AXYM system HIV 1/2 gO / Abbott1; ² Prueba rápida Determine/ Abbott; ³ Prueba negativa con Western Blot; ⁴ Prueba indeterminada al confirmar con Western Blot.

Tabla 8
Comparación de las pruebas rápidas para VIH y las pruebas con fundamento ELISA (N=358)

Prueba rápida ²	Prueba con fundamento ELISA ¹		
	Positivo	Negativo	total
Positivo	8	0	8
Negativo	0	350	350
Total	8	350	

	Resultado	Intervalo de confianza 95%
Sensibilidad relativa	100.0%	(59.8, 100.0)
Especificidad relativa	100.0%	(98.6, 100.0)
Valor predictivo positivo	100.0%	(59.8, 100.0)
Valor predictivo negativo	100.0%	(98.6, 100.0)
Eficacia de la prueba rápida versus prueba ELISA	99.72%	
Coeficiente Kappa	1.00	

¹ Prueba ELISSA AXSYM System HIV 1/2 gO, Abbott ; ² Prueba D Determine Abbott

En la tabla 9 se presentan los resultados de concordancia sífilis. Para la prueba rápida se observó una sensibilidad del 100% (IC_{95%}; 39.6 - 100) y una especificidad del 98% (IC_{95%}; 96.5- 99.5), mientras el valor predictivo negativo del 100% (IC_{95%}: 98-100), pero para el valor predictivo positivo se obtuvo un 44% (IC_{95%}:15.3-77.3). La eficacia de la prueba fue de 98.62%, y el coeficiente Kappa es de 0.61.

Tabla 9
Comparación de las pruebas rápidas para detectar anticuerpos contra sífilis y la prueba TPHA
(N=358)

Prueba rápida ²	Prueba con fundamento HIA ¹		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	4	5	9
Negativo	0	349	349
Total	4	354	

	Resultado	Intervalo de confianza del 95%
Sensibilidad relativa	100%	(39.6 , 100.0)
Especificidad relativa	98 %	(96.5 , 99.5)
Valor predictivo positivo	44%	(15.3 , 77.3)
Valor predictivo negativo	100%	(98.6, 100.0)
Eficacia de la prueba F versus Prueba E	98.62%	
Coeficiente Kappa	0.61	

¹ Prueba TPHA Human (HIA) ; ² Prueba rápida Determine/Abbott

C. Prevalencia de la Hepatitis B, VIH y sífilis en mujeres embarazadas que acuden a la consulta externa del HGSJD.

Con respecto a la prevalencia de las infecciones incluidas en este estudio, ninguna muestra resultó positiva para la prueba de hepatitis B. Para las pruebas de VI, 8 usuarias fueron reactivas, mientras que para sífilis 9 mujeres fueron positivas y 4 de ellas fueron confirmadas con la prueba de TPHA.

De lo anterior se desprende un 0% de prevalencia para la hepatitis B, un 2.23% de prevalencia para el VIH y un 1.1% de prevalencia para sífilis, en la muestra de mujeres embarazadas analizada, como se describe en la tabla 10

Tabla 10

Resultados de la prevalencia de las infecciones por Hepatitis B, VIH y sífilis en mujeres embarazadas
(N= 358)

Prueba	No. de casos positivos	Prevalencia
Hepatitis B	0%	0%
VIH	8%	2.23%
Sífilis	4%	1.1%

D. Factores de riesgo asociados a las pruebas de VIH y sífilis.

Los factores de riesgo asociados a las pacientes que fueron positivas para VIH pueden verse en la tabla 11. La menor de ellas tenía 2 años y la mayor 29 años, el 38% reportó haber tenido abortos y ninguna había tenido hijos muertos, el 88% de las usuarias positivas había tenido más de un embarazo, dos de ellas también tenían sífilis, el 50% de las pacientes eran amas de casa, el 75% de las usuarias había tenido 1 o 2 parejas sexuales y el 38% de las usuarias reactivas reportó que sus parejas habían consumido drogas; sin embargo todos estos factores no resultaron ser estadísticamente significativos. El único factor de riesgo asociado estadísticamente fue el haber tenido sospecha de infidelidad de la pareja (OR=5.28; IC_{95%}; 1.07-28.52; p=0.01).

En la tabla 12 para sífilis el 100% de usuarias eran multíparas y habían tenido como mínimo 5 embarazos, el 25% reportaron haber tenido hijos muertos y el 50% han tenido abortos, el 50% eran amas de casa, el 75% no reportó haber tenido sífilis anteriormente. Dos de las pacientes que presentaron sífilis también estaban infectadas con VIH. La edad de las pacientes reactivas oscila entre 24 y 40 años, y el 75% de las pacientes eran mayores de 26 años.

No se pudo hacer un análisis estadístico por el número de pacientes positivas (únicamente 4).

Tabla 11
Características demográficas asociadas a las pacientes VIH reactivas
(N=358)

Características	Total N=358 (100%)	Negativas N= 350 (97.76%)	Positivas N= 8 (2.23%)	OR	IC _{95%}	Valor p
Edad (años)						
≤26	189(52.7%)	182 (50.83%)	7 (1.95%)	6.46	0.78-143.62	0.04
> 26	169(47.2%)	168(46.92%)	1 (0.28%)			
Estado civil						
Casado/unida	308(86.0%)	302(84.35%)	6 (1.68%)	0.48	0.08-3.57	0.36
Soltera	50 (13.96%)	48(13.40%)	2 (0.59%)			
Etnia						
Indígena	18 (5.03%)	17(4.75%)	1 (0.28%)	2.80	0.00-25.57	0.34
Ladina	340(94.97%)	333(93.0%)	7 (1.95%)			
Ocupación						
Ama de casa	277(77.37%)	272(75.97%)	5 (1.39%)	0.48	0.10-2.63	0.31
Otro	81 (22.62%)	78 (21.78%)	3 (0.84%)			
No. embarazos						
> 1 emb	93 (25.97%)	92 (25.69%)	1 (0.28%)	0.35	0.02-2.84	0.45
= 1 emb	265(74.02%)	258(72.06%)	7 (1.95%)			
No. de Abortos						
No aborto	253(70.67%)	248(69.27%)	5 (1.39%)	0.69	0.14-3.74	0.61
+ de 1 aborto	105(29.32%)	102(28.49%)	3 (0.84%)			
Infidelidad						
Sospechan inf	89 (24.86%)	84 (23.46%)	5 (1.39%)	5.28	1.07-28.52	0.01
No Sos inf.	269 (75.13%)	266(74.30%)	3 (0.84%)			

*1 Chi cuadrada, Mantel haenszel; 2 intervalo de confianza 95%; 3 =0.05, test exacto de Fisher.

Tabla 12
Características de las mujeres embarazadas confirmadas* con la infección de sífilis
(N 358)

Características	n	%	Mínima	Máxima
Edad				
> = 26 años	3	(75%)	24	40
< 26 años	1	(25%)		
Semanas embarazo				
> = 12 semanas	3	(75%)	8	38
< 12 semanas	1	(25%)		
No. de abortos				
0 abortos	2	(50%)	0	1
1ó + abortos	2	(50%)		
No. de Parejas sexuales				
1 pareja sexual	2	(50%)	1	20
+ de 1 pareja sexual	2	(50%)		
Situaciones de riesgo				
Consume drogas	2	(50%)		
Extrabajadora sexo	1**	(25%)		
Sin riesgo	2	(50%)		

*pruebas positiva = prueba rápida + TPHA; **1 misma paciente con 2 situaciones de riesgo.

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En Guatemala la mayor vía de transmisión de Hepatitis B, VIH y sífilis, es la transmisión sexual. Para el VIH es del (93.8%), seguida por la transmisión madre-hijo (4.46%). La tasa de crecimiento en el número de casos en esta vía de transmisión es acelerada, reportándose el 78% de estos casos en los últimos cinco años (5).

Luego que se reportaron los primeros casos de hombres reportados como homosexuales, la cantidad de mujeres enfermas empezó a aumentar. Según el Ministerio de Salud Pública, El 87% de todos los casos reactivos, ocurre en el grupo de 15 a 49 años de edad, en el que los comprendidos entre 20 a 34 años son el 56%, En este estudio el 100% de los casos positivos para VIH correspondieron a estas edades, lo que evidencia que la transmisión vertical de estas infecciones podría ir en aumento en la edad fértil de las mujeres. Por ello se hace necesario implementar programas de detección de casos positivos con el fin de disminuir el riesgo de transmisión al recién nacido, pero al mismo tiempo también de prevención proporcionando información hacia el resto de la población que está vulnerable a adquirir estas infecciones (mujeres en edad reproductiva).

Con respecto a los factores demográficos de la población de embarazadas en esta muestra, la mayoría de ellas eran amas de casa con baja escolaridad y bajos ingresos económicos y en el 99% de los casos han tenido 1 o 2 parejas sexuales, un mayor porcentaje de mujeres embarazadas acuden a su primera consulta prenatal arriba de la 31 semanas de embarazo, de esto se deduce que son personas que tienen poco acceso a información sobre prevención, y que llegan a su primera consulta prenatal en un estado muy avanzado de su embarazo lo que hace necesaria la rapidez en el diagnóstico (ver Tablas 4 y 5).

A. Rendimiento de las pruebas para Hepatitis B.

Para la hepatitis B, no se observó ningún resultado positivo, por lo cual no se pudo demostrar la hipótesis con respecto a la concordancia y eficacia de las pruebas rápidas con respecto a las pruebas ELISA (ver Tabla 6).

Tampoco se pudo determinar la prevalencia de la hepatitis B, en la muestra de mujeres embarazadas, por lo que no superó el 0.23% de prevalencia reportada en 1995, y el 0.1% reportada en 1998. En el año 2002 un estudio realizado en el Hospital Roosevelt se reportó 0% de prevalencia para antígeno de superficie en madres en la sala de partos (ver Tabla 10) .

Estos resultados pueden explicarse porque la población muestreada fue muy poca y la prevalencia para el área de Centro América se reporta como de las más bajas entre 0.1 y 0.5%; esto significa que el número de niños que tienen la probabilidad de ser infectados por la madre es reducido.

B. Rendimiento de las pruebas rápidas en comparación con las pruebas con fundamento ELISA para VIH.

Para las pruebas rápidas se rechaza la hipótesis planteada para este estudio ya que la concordancia de las pruebas rápidas versus las pruebas ELISA para VIH, fue superior al 75%. Se demostró que la eficacia por prueba con respecto a las pruebas ELISA fue del 99.72%. La sensibilidad relativa (referida a una prueba con otra), fue del 100% con un (IC_{95%}: 59.8-100). Como se observa en las Tablas 7 y 8 a pesar de que la sensibilidad relativa es muy alta el intervalo de confianza para detectar los individuos verdaderamente positivos es muy grande. Con respecto a la especificidad relativa de la prueba fue alta del 100% pero en este caso el intervalo fue de (IC_{95%}: 98.6-100), o sea que la capacidad de la prueba para detectar los casos verdaderamente negativos es apropiada. Lo anterior se debe a la baja prevalencia de la infección en la población en general y es por eso que cuando se detecten casos positivos para esta infección se deberán confirmar siempre con otra prueba. Ahora en el caso de un resultado negativo por la especificidad tan alta de la prueba rápida y su

intervalo de confianza en el valor predictivo negativo del 100% (IC_{95%}: 98.6-100), no es necesario hacer confirmaciones, salvo el tomar en cuenta el período de ventana de esta infección. Además las pruebas rápidas fueron de fácil ejecución, poco tiempo invertido por prueba, seguras, sencillas inocuas y de bajo costo, lo que las hacen ser pruebas válidas para el tamizaje diagnóstico del VIH.

1. Prevalencia de la infección prenatal por VIH.

En el presente estudio se encontró una prevalencia del 2.23% como puede verse en la Tabla 10; esta prevalencia representa el doble de la reportada por el Ministerio de Salud Pública en el año 2,000 y que no fue mayor del 1%, lo cual pone en evidencia la urgencia de establecer programas preventivos y de detección de nuevos casos y de esta manera prevenir la transmisión prenatal.

Es por esta razón que se hacen necesarios implementar estos programas de acceso universal a estas pruebas con el objetivo de prevenir y controlar infección en este grupo de población.

2. Factores de riesgo asociados a las pruebas positivas de VIH.

En la Tabla 11 se observa el único factor estadísticamente significativo asociado fue la sospecha de infidelidad en las mujeres que resultaron ser VIH positivas (IC_{95%} 1.07-28.52; OR 5.28; p= 0.01). Es de hacer notar que el 100% de las usuarias positivas tenía menos de 31 años de edad, y dos de ellas estaba infectada con sífilis también, más del 60% de las mujeres embarazadas positivas eran amas de casa, lo cual indica que su fuente de contagio fue su pareja.

La mayoría de las usuarias que resultaron positivas eran mujeres jóvenes amas de casa y sin aparente ningún riesgo ni síntoma alguno. De no haber accedido a realizarse una prueba de VIH la paciente no se hubiera enterado que era portadora de VIH. En estos casos tampoco la pareja se había enterado que era portadora del VIH, por lo que al hacer una prueba de VIH durante el embarazo se pueden detectar los casos en etapa de portador del virus, incluso de la pareja. Al hacer esto se mejoran las expectativas de vida de los pacientes

portadores porque más temprano estarán llegando para sus controles médicos y no como ocurre la mayoría de veces que acuden ya cuando se manifiestan los síntomas de SIDA.

C. Rendimiento de las pruebas rápidas con respecto al TPHA, para diagnosticar sífilis.

Como se puede observar en la Tabla 9 la eficacia de la prueba rápida para sífilis con respecto al TPHA, fue de 98.62%. El valor Kappa o sea la concordancia entre pruebas solamente fue buena de 0.61 ver anexo 3. Y en este caso se aceptó la hipótesis planteada. La especificidad de la prueba rápida fue del 98% con un (IC_{95%}: 96.5-99.5) o sea la prueba es apropiada para diagnosticar a los usuarios negativos, ya que su valor predictivo negativo fue del 100%. Con respecto a la sensibilidad de la prueba a pesar haber tenido un 100% de sensibilidad su intervalo de confianza es muy amplio (IC_{95%}: 39.6-100) y el valor predictivo positivo fue de solo el 44%, esto debido a que la prevalencia de esta prueba en la población es muy baja, por lo tanto se hace necesario siempre la confirmación de las pruebas positivas. Por la prevalencia baja en la población en general es necesario aumentar el tamaño de la muestra con el fin de poder validar la prueba rápida para sífilis.

Esto se produce a que este tipo de prueba detecta anticuerpos de tipo treponémico solamente, pero sin hacer diferencia entre anticuerpos del tipo IgG o de IgM, por lo que puede darnos un resultado positivo en cualquier estadio de la enfermedad ya sea en sífilis primaria o terciaria, lo cual lo hace comparable a la combinación de VDRL o RPR /TPHA. En un estudio realizado en Nueva York en 1990 se encontró 4 fenómenos de prozona que es inhibición del proceso de aglutinación por el exceso de anticuerpos presentes en el VDRL y resultaron 4 infantes con sífilis congénita.

La combinación VDRL /TPHA detecta el 84% de los casos mientras que solo el VDRL detecta el 71%, exámenes de tipo inmunocromatográficos podría aumentar esta probabilidad a un 98% según los resultados obtenidos.

1. Prevalencia de la infección prenatal por sífilis.

En el presente estudio se determinó una prevalencia en la muestra de mujeres embarazadas que acuden al HGSJD, de casos positivos de 1.11% ver Tabla 7. Sobre el mismo grupo de riesgo en 1998 fue reportada una prevalencia de 2.7% usando solamente la prueba de VDRL. Es de hacer notar que la prevalencia de sífilis de este estudio hubiera sido de 2.51% similar al obtenido solamente con el diagnóstico de VDRL.

En el caso de una mujer embarazada, es necesario saber lo más pronto posible un resultado, con el fin de tomar las medidas necesarias para evitar la infección del feto. En Guatemala es muy importante, ya que las mujeres llegan en su mayoría a un control prenatal en un etapa muy avanzada de su embarazo. En el presente estudio un 75% de las mujeres llegaron después de los 7 meses de gestación, (Ver Tabla 5). Por lo tanto, entre mas pronto se conozca los resultados será más efectiva la prevención de la transmisión vertical.

2. Factores de riesgo de la infección prenatal por sífilis.

La mayoría de las usuarias positivas era de más de 26 años de edad, dos de ellas tenía también infección por VIH, y entre los factores de riesgo reportados por ellas estaba el haber consumido drogas (Tabla 11).

Con respecto a los factores asociados, de los resultados obtenidos mas del 50% de las pacientes refirieron haber tenido abortos, y sola una paciente dijo que había tenido un diagnóstico de sífilis anteriormente. Probablemente estas pacientes ya tenían sífilis en otros estadíos más avanzados y que nunca han sido tratados. Varios estudios han demostrado que los resultados de TPHA y el FTA-ABS son comparables en todas las categorías de la sífilis, excepto en la etapa primaria en que el TPHA es menos reactiva que el FTA-ABS. Cuando se detectan anticuerpos de tipo IgG, ambas pruebas se mantienen positivas aún cuando se haya dado el tratamiento adecuado.

Para finalizar, al detectar a las pacientes portadoras ya sea de Hepatitis B, VIH y sífilis se pueden tomar las medidas necesarias con el fin de prevenir estas infecciones en el recién, dichas medidas incluyen hacer cesárea programada,

toma de medicamentos antes durante y después del parto y el no exponer al recién nacido a la transmisión por medio de la leche materna, medidas que no pueden tomarse estas medidas si no se conoce un resultado positivo.

Es importante implementar este tipo de proyecto no sólo en el HGSJD sino en cualquier maternidad del sistema de salud pública ya que por su efecto educador y multiplicador se está llegando a mucha gente con información acerca de las formas de transmisión y de prevención, que de otra manera no llegaría a las mujeres. Un gran porcentaje de las mujeres embarazadas estudiadas eran de baja escolaridad, y esto las hace tener poco acceso a la información sobre prevención.

X. CONCLUSIONES

1. En el presente estudio la prevalencia de la hepatitis B fue de 0%, en el grupo de mujeres embarazadas que accedieron a realizarse la prueba, en el período de mayo de 2,002 a enero del 2,003.
2. Este estudio encontró una prevalencia para el VIH del 2.23%, el doble de la reportada por el Ministerio de Salud para el año 2,000, lo cual indica que la vía de transmisión vertical del VIH va en aumento.
3. En el caso del VIH, Las pruebas rápidas demostraron tener una concordancia perfecta con las pruebas con fundamento ELISA; una especificidad relativa alta, o sea que la capacidad de las pruebas rápidas para detectar los casos negativos es aplicable para el tamizaje diagnóstico.
4. La concordancia de las pruebas rápidas para sífilis solamente fue de 61%, no superó el 75% planteado en la hipótesis, por lo que la prueba demostró tener una alta especificidad para detectar los casos negativos, pero los casos positivos es necesario hacer su confirmación.
5. La capacidad de las pruebas para detectar los casos positivos se ve afectada por la baja prevalencia de la infección en la población en general, es por eso que todo caso positivo deberá ser siempre confirmado por otro método.
6. El único factor asociado a la transmisión de VIH resultó ser la sospecha de infidelidad de parte de la pareja.
7. La prevalencia de los casos confirmados de sífilis resultó ser de 1.1%, la que a resultó ser menor a la encontrada en otros estudios que sólo utilizaron el VDRL para realizarlos.

XI. RECOMENDACIONES

1. Es necesario implementar programas como este en todas las maternidades del sistema de salud, con el fin de brindarles la atención necesaria a las pacientes que resulten positivas, y con este tipo de pruebas se puede realizar de una manera fácil.
2. Mantener un programa de atención exclusivo para las mujeres embarazadas y sus parejas, esto en lo que respecta a brindarles la orientación necesaria acerca de las formas de transmisión y de prevención de estas enfermedades para que esta vía de transmisión no se siga propagando.
3. Ofrecer la prueba gratuita a toda mujer embarazada e instruirla en las formas de proteger al bebé de la transmisión vertical si ella resultase positiva.
4. Implementar de un programa de salud integral hacia la mujer embarazada donde incluya formas de transmisión y prevención de cualquier tipo de ITS, así como de educación en salud reproductiva.
5. Es necesario aumentar el tamaño de la muestra debido a la baja prevalencia de la infección por sífilis y hepatitis para poder validar las pruebas rápidas.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta A, *et al.* Normas de diagnóstico y tratamiento para la prevención de la mortalidad perinatal. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y ginecología. FLASOG. Edit EDUNA. Asunción Paraguay, 1999. 9-95p.
2. Acosta A. Ginecología y Obstetricia. FLASOG publicaciones científicas del XV congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología. 1,996. 629p.
3. Martínez O. La atención ginecológica, ETS/Sida en la APS. FCM. Asunción Paraguay. 1,999. 454-456p.
4. Arias M. Prevalencia de antígeno de superficie y anticuerpos de superficie de hepatitis B en embarazadas que asisten a control prenatal al Hospital General San Juan de Dios. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (tesis de graduación, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1,998.
5. García Ilcia. Manual de orientación en VIH/ SIDA. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de SIDA. Guatemala, 2002. 3-10p.
6. Pérez B P. Sífilis y embarazo. Guatemala; Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1,998. 35p.
7. Ramos A, Moisa C. Obstetricia del próximo milenio. Memorias del congreso latinoamericano de obstetricia y ginecología del Salvador, C.A. XVI. FLASOG. 1,999. 273-274p.
8. Mascaró P, *et al.* Guía para la atención del paciente con infección por VIH/SIDA, sífilis y otras ETS. Instituto Materno Perinatal. Peru: DATA Graph S. R. Ltda, 1,998. (p78).
9. Informe anual de vigilancia del SIDA VIH y ETS para la región de las Américas. Organización Mundial de la Salud, doc. Tec. Sec IV. 1,999. 118p. (p.39).
10. Rizzieri G. Complicaciones materno-fetales y control prenatal. Guatemala; Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1,999. 50p.
11. Reducción de la transmisión perinatal de VIH en los países en desarrollo. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. Recopilación de artículos No. 2, 2000. 23-28
12. Feigin R. Cherry J. Textbook of pediatric infectious disease. Saunders: USA 4ta. Ed. Vol 1. 1,998.1,414p.
13. CDC <Hepatitis Branch division of viral and rickettsial Diseases National.
14. Center for disease control and prevention. Atlanta, Georgia 30333. Rev. Sept 2000.
15. Centers for disease control and sexually transmitted diseases treatment guidelines: MMWR. 1,993; 42 (RR-14): 1-102p.

16. Esteban R. Risk of hepatitis B in infancy and childhood. *Vaccine*. 1,995; 13: 535-536.
17. Remington J. Klein. *Infectious diseases of the fetus & newborn infant*. Saunders company division de Harcourt Brace & Company. Fourth ed. USA. 1,995. 393-893p.
18. Feigin R. Cherry J. *Textbook of pediatric infectious disease* Saunders: USA 4ta. Ed. Vol 1. 1,998. 1,414p.
19. Maternal hepatitis B screening practices- California, Connecticut, Kansas and United States, 1,992-1,993. *MMWR* 1,994 may; 43: 311-32
20. Figueroa D, Sánchez L. The behavior and perinatal impact of viral Hepatitis in Pregnancy. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 1994 jul-sep; 59(3): 246-253p.
21. Topley, Wilson. *Principles of bacteriology, virology and immunity*. Volumen 4 Virology. 8ª edition 1,992, BC Dcker Inc. Philadelphia, USA. 719pp.
22. Vyas G, *et al.* *Viral hepatitis: etiology, epidemiology, Patogenesis and prevention*. The Franklin Institute Press 1980 Pensylvania, USA. 748pp.
23. Yang X, Ciu M, Ciu B. Breast feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test. *Chung. Hwa. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chin.* 1,994 oct; 29 (10): 586-588p.
24. Cojulun F. Prevalencia de marcadores séricos de hepatitis B en portadores asintomáticos. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (tesis de graduación, Facultad de Odontología) 1,990.
25. Flores P. Prevalencia de HBsAg en mujeres que asisten a consulta externa del Hospital General San Juan de Dios. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (informe del ejercicio profesional supervisado) 1,994.
26. Mejía C, *et al.* Factores de riesgo y frecuencia de adquisición del estado de portador asintomático de HBsAg en Guatemala. Unidad de enfermedades infecciosas, Hospital Roosevelt Guatemala. 1996.
27. Sánchez M. Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis tipo B en el personal médico y paramédico del departamento de cirugía de un Hospital de la ciudad de Guatemala. Guatemala; Universidad Francisco Marroquín (tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1,991.
28. Kane M. Implementing universal vaccination programes: USA. *Vaccine*. 1,995; 13: 575-576.
29. Luzuriaga K. Sullivan J. Viral and inmunopathogenesis of viral HIV-1 infection. *Peditirc Aids*. Editors Philip A Pizco Catherine M. wilfert 3dr. Edition Philadelphia. 1998. 849p.
30. Child R. Políticas públicas y prevención del VIH/SIDA en América Latina y el Caribe. Conferencia Latioamericana y del Caribe forum 2000, 1ª ed. 59-89p.
31. Sha B, Benson C. Special problems in women with HIV disease. *AIDS In women and infants*. Section 5. Chapter 21. 1999. 25-27p.
32. Rodriguez M. Prevención de la transmission de VIH de madre a hijo/ a en Honduras. I forum e II conferencia de cooperacao técnica horizontal da América Latina e do Caribe em Hiv/ AIDS e DST. 2000. 660p.

33. Quirk K, *et al.* Que necesita la mujer en la prevención de SIDA? Centers for AIDS Prevention Studies. Hoja informativa.
34. Quiñónez S. Implementación del programa transmisión vertical del VIH en República Dominicana. Dirección General de ITS/SIDA. I Forum e II conferencia de cooperación técnica horizontal de América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2001
35. Martínez M. Optimización del retorno de usuarios que reciben orientación en el diagnóstico de HIV a través del uso de una prueba rápida. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (tesis de graduación Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) Octubre 2000.
36. Brun-Vézinet F, Simón F. Diagnostic test for HIV infection. AIDS. 2000; 4:1,169-70p.
37. Saraceni V, *et al.* Implementacao de testes rápidos antiHIV em gestantes que se aprestan tardiamente ao pré-natal. I Forum e II Conferencia de Cooperacao técnica Horizontal de América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000. 756p.
38. Luzuriaga K. Sullivan J. Viral and inmunopathogénesis of viral HIV-1 Infection. Pediatric Aids. Editors Philip A Pizco Catherine M. Wilfert 3rd. Edition Philadelphia. 1998. 849p.
39. Epidemiological Fact Sheet. On HIV/AIDS and sexually transmitted infections. Pan American Health Organization, UNAIDS, World Health Organization, 2000. www.who.ch/emc/diseases/hiv.
40. Vidal M. Treinamento em transmissao vertical do VIH: o papel do pré-natal. I Forum e II conferencia de cooperacao técnica horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000. 650p.
41. Goncalves V. Impacto do proyecto para reforcar o programa para a Reducao da transmissao vertical do HIV do municipio de Duque De Caxias-Rio de Janeiro. I forum e II conferencia de cooperacao técnica horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000. 764p.
42. Cabral S. Teste anti-HIV e gravidez: a experiencia do Cta-Madureira I forum e II conferencia de cooperacao técnica horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000. 746p.
43. Cenamo R. Capacitacao de proissionais das multiclínicas de Praia Grande, sobre DST/Aids e transmissao vertical. I forum e II Conferencia de cooperacao técnica horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000. 719p.
44. Aguilar S, Fernández V. Situación de la epidemia de VIH/SIDA en Guatemala. Proyecto Acción SIDA de Centroamérica, Pasca.
45. Carrie L, *et al.* Spirillum Minus (rat-bite fever). Sífilis. Volumen II. 1998. 1542-1555p.
46. SIDA e infecciones de transmisión sexual en las Américas. Rev Panam Salud Pública/ Pam Am J Public Health 6(3), 1999. 215-219p.
47. Ortiz Y. Seroprevalencia y manejo clínico del binomio madre-recién nacido con VDRL positivo. Tesis de graduación. (Facultad de Medicina). Universidad de San Carlos de Guatemala. 1998. 2-59p.

48. Hernández M. Seroprevalencia del VDRL en mujeres embarazadas. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala Tesis de graduación (Facultad de Medicina) 1998. 1-29p.
49. Facundes S. Sífilis congénita no estado do Espirito Santo. I forum II Conferencia de cooperacao técnica horizontal da América Latina E do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000. 67p.
50. Da Silva M. Conhecimento sobre sífilis em gestantes atendidas no centro de testagem e aconselhamento (CTA) do centro de referencia e Treinamiento em DST/HIV/Aids-Sao Pablo. I forum e II conferencia de Cooperacao técnica horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/Aids e DST. 2000. 637p.
51. Ingall D, *et al.* Syphilis. *Am. J. Obstet Gynecol.* 117:268, 1998.
52. Barco C. Sífilis y embarazo. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (Tesis de graduación, Facultad de Medicina) 2000. 5-30p.
53. Solares Y. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sífilis y toxoplasmosis en embarazo. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (Tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1999. 1-52p.
54. Young H. Screening with CAPTIA syphilis-C compararison with other treponemal and non-treponemal test. MedyLab. Ed-Agosto 1998. *Analyt de Centroamérica.* 3-12p.

ANEXO 1

Procedimiento para las confirmaciones:

2.1 Para confirmar la Hepatitis B se utilizó Imx system automático. Y se realizó el siguiente procedimiento:

- Se Pasó una solución limpiadora de (TEAH 2%).
- Introdujo en las celdas de reacción dentro del carrusel del MEIA y luego se aseguró.
- Se dispensaron 4 gotas de calibrador 1, dentro de los pozos 1 y 2, luego se colocaron 4 gotas de reactivo control positivo y negativo dentro de los pozos asignados para tal efecto.
- Se transfirieron 150 ul de suero de cada paciente a su pozo asignado.
- Se Mezclaron por inversión el reactivo de la botella # 1 para resuspender abrir los reactivos en el siguiente orden después de haberlos mezclado. En orden 1, 2, 3, 4. se inspeccionó que no contuvieran burbujas, sino que se removieron las burbujas con un aplicador.
- Colocó el carrusel sobre el centro, y los reactivos sobre el bloc de temperatura.
- Sé Presionó el botón de inicio. El ensayo fue automático, así como sus lecturas.

2.1 Procedimiento para la confirmación de VIH positivos se utilizó el Imx system.

- Se limpió el aparato con su propia solución limpiadora.
- Se usó el control positivo y el control negativo los cuales fueron asignados automáticamente por número. Para la calibración se siguieron estos pasos: se presionó ID, luego muestra, luego control, ingresó # 5, guardó.
- Los mismo pasos anteriores para el control positivo.
- Los mismos pasos para la muestra de cada paciente,
- Se abrieron las celdas de reacción del carrusel y se aseguraron.
- Dispensaron 4 gotas del control negativo
- Dispensaron 4 gotas del control positivo.

- Continuó con las muestras de cada paciente.
- Transfirió 150 ul de muestra de cada paciente a su pozo asignado, ingresó de la muestra 1-19, cuando se utilizó al mismo tiempo calibración.
- Invertieron los reactivos para mezclarlos y colocarlos en orden, 1, 2, 3, 4. Se inspeccionó que no contuvieran burbujas, de lo contrario se eliminaron con un aplicador.
- Se colocó el carrusel donde correspondía y los reactivos en el bloque térmico. Se cerró la puerta.
- Presionó run selection para calibración, luego run para iniciar el ensayo.
- Cuando finalizó el ensayo se removieron los reactivos en el orden de 4, 3, 2, 1. y se colocaron a 2-8° C.
- El aparato realizó los ensayos automáticamente y los leyó.

2.2 El procedimiento a utilizar para los Western Blot será el siguiente:

- Con cuidado se removió la placa cobertora.
- Añadió 2 ml de buffer diluido de lavado a cada pozo.
- Incubó por 5 minutos a temperatura ambiente. Y se removió el buffer por aspiración.
- Se añadió 2 ml de buffer bloqueador a cada pozo , seguido de 20ul de suero de control y suero de los paciente, a cada pozo como corresponda.
- Cubrió e incubó por 1 hora a temperatura ambiente.
- Cuidadosamente se quitó la cobertura teniendo cuidado de no mezclar las muestras, aspirar la mezcla de los pozos cambiando el tip entre cada muestra para evitar la reacción cruzada.
- Lavó 3 veces con 2 mls de buffer diluido y escurrió por 5 minutos entre cada lavado.
- Añadió 2 ml de reactivo de trabajo conjugado a cada pozo, cubra e incube por 1 hora a temperatura ambiente.

- Aspiró el conjugado de cada pozo y lavar según el paso de lavado.
- Añadió 2 ml de solución de sustrato a cada pozo, cubrir e incubar por 15 minutos.
- Aspiró el sustrato y lavó varias veces con agua grado reactivo para detener la reacción.
- Secó en toallas de papel.
- Observaron las bandas para su interpretación de resultados.

2.4 Procedimiento para confirmar las pruebas positivas de sífilis:

- La prueba que se realizó fue la de TPHA test liquid.
- Para la técnica cualitativa se colocaron 100ul de diluyente TPHA en el pozo # 1 y 25 ul en el pozo #2 y #3.
- Añadió 25 ul de muestra. Con una micropipeta se mezcló el contenido y transfirió 25ul al pozo #2, mezcló y transfirió 25ul al pozo # 3 y se descartaron los últimos 25 ul.
- Añadió 75ul del resuspendido control de células TPHA al pozo # 2. Y 75ul del resuspendido de células al pozo # 3.
- Mezcló el contenido bien.
- Colocó la placa sobre una superficie, sin que le diera la luz directa por 45-60 min, antes de leer el resultado.
Un resultado negativo se indicaba por que no hay aglutinación.
- Un resultado indeterminado mostraba un botón de células con un pequeño halo en el centro.
- Las muestras positivas mostraban un aglutinado de células.

ANEXO 2

DEFINICIÓN DE ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD

Sensibilidad: Es la probabilidad de tener una prueba positiva, si la enfermedad está realmente presente. $\text{Sensibilidad} = a/a+c$

Especificidad: Es la probabilidad de que la prueba esté negativa si la enfermedad está realmente ausente. $\text{Especificidad} = d/b+d$

Valor predictivo positivo: Es la probabilidad de tener la enfermedad, si la prueba es positiva. $\text{VPP} = a/a+b$

Valor predictivo negativo = Es la probabilidad de no tener la enfermedad si la prueba es negativa. $\text{VPN} = d/c+d$

a= positivo verdadero, representa el número de individuos para quienes la prueba es positiva y la persona tiene la enfermedad.

b= falso positivo, representa el número de individuos para quienes la prueba es positiva pero no tienen la enfermedad.

c = falso negativo, representa el número de personas para quienes la prueba es negativa y las personas tienen la enfermedad.

d= negativo verdadero, representa al número de personas en los que la prueba es negativa y el individuo no tiene la enfermedad.

ANEXO 3

ESCALA DE CONCORDANCIA (<i>Kappa</i>)	
<i>Kappa</i> < 0.00	Concordancia Malo
0.00-0.20	Pobre
0.21-0.40	Sufrible
0.41-0.60	Regular
0.61-0.80	Buena
0.81-0.99	Óptima
1.0	Perfecta

ANEXO 4

Características y definiciones de las pruebas

