

HIV: Resultados falsos positivos e indeterminados en embarazo

Las recomendaciones del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), indican ofrecer a la mujer embarazada la posibilidad de realizarse la prueba de detección de infección por HIV, a fin de que pueda acceder, de ser necesario, a un tratamiento adecuado. Esto ha resultado en un incremento del número de mujeres de bajo riesgo que se someten a estas pruebas y, paralelamente, un aumento en los resultados falsos positivos en las pruebas de "screening" e indeterminados en las pruebas confirmatorias.

La persona que recibe estos resultados se encuentra en un estado de perturbación emocional y en algunos casos debe someterse a tratamiento si los resultados se confirman.

Este trabajo provee guías para ayudar a comprender la naturaleza de las pruebas de detección de HIV, estudiar el estado de la infección en la mujer cuando las pruebas iniciales son ambiguas y determinar en qué casos es apropiado iniciar un tratamiento.

Doran T, Parra E. - Arch. Fam. Med. 9:924-929, 2000

Introducción

El CDC ha recomendado que todas las mujeres embarazadas se controlen respecto a la posibilidad de infección por HIV. Como respuesta, los médicos han incrementado sus esfuerzos para realizar estas pruebas en el período prenatal. A medida que aumenta el número de mujeres analizadas, la proporción de resultados falsos positivos o ambiguos en estas pruebas ha aumentado y consecuentemente, el valor predictivo positivo (VPP) de estas pruebas ha disminuido. Los médicos deben estar alerta acerca de estas situaciones cuando indican este tipo de pruebas a mujeres embarazadas y tener conocimiento de cómo verificar resultados poco claros para

evitar una mala información a la paciente acerca de una infección por HIV.

Los estudios del panel de expertos en SIDA demostró que el uso de la medicación antiretroviral con zidovudina (ZDV, conocida también como AZT) puede reducir el riesgo de transmisión vertical del 25% al 8%. Esta intervención que permite prevenir la transmisión de HIV al recién nacido ha generado las recomendaciones para estudiar el estado de la embarazada y ofrecer el tratamiento apropiado a las mujeres infectadas. El servicio de salud pública en Estado Unidos recomienda a los médicos que aconsejen a sus pacientes realizarse este estudio ya que el mismo es voluntario. Idealmente debe realizarse en la primera consulta al obstetra.

Pruebas serológicas para HIV

Los procedimientos estándar para determinación de infección por HIV incluyen pruebas de "screening", como enzoinmunoensayo (ELISA). Estas pruebas detectan anticuerpos producidos contra una o más proteínas del HIV. El resultado de una prueba ELISA es una reacción de color cuya intensidad es proporcional a la cantidad de anticuerpo presente en la muestra. El resultado se informa como positivo (reactivo) o negativo (no reactivo) dependiendo de que la lectura esté por encima o por debajo de un valor estandarizado de intensidad de color al que se le llama valor de corte (Cut-off). Estas pruebas han mejorado en sensibilidad y especificidad a lo largo del

tiempo y de las sucesivas generaciones de desarrollo de materiales y técnicas. En 1995 un análisis de 6 técnicas ELISA mostró que todas tenían 100% de sensibilidad con especificidad entre el 94,6 y el 100%.

Un resultado altamente reactivo en una prueba ELISA indicará con mayor probabilidad que la persona se encuentra infectada (resultado verdadero positivo) que un resultado débilmente positivo. Las pruebas de screening se diseñan con un umbral bajo, de manera de perder la menor cantidad posible de individuos infectados. Sin embargo, al igual que otras pruebas de screening, puede llegar a capturar algunos individuos no infectados.

Esto es especialmente un problema cuando la población en estudio cambia de una de alto riesgo a una de bajo riesgo. El VPP de la técnica ELISA ha sido determinado en un 2% para reacciones débilmente positivas en una población de bajo riesgo y en un 98% para reacciones fuertemente positivas en una población de alto riesgo. Al expandir la población en estudio para incluir más individuos de bajo riesgo es de esperar que se incrementen proporcionalmente los resultados falsos positivos y disminuya el VPP. Los resultados falsos positivos pueden ser causados entre otras razones, por aloanticuerpos resultantes de transfusiones, transplantes, embarazo, enfermedades autoinmunes o enfermedades hepáticas.

Un resultado positivo por ELISA debe ser confirmado por otra técnica confirmatoria que discrimine entre individuos infectados y no infectados. El método confirmatorio más común para HIV es Western blot (WB). Ocasionalmente se utilizan otros métodos confirmatorios como los ensayos de inmunofluorescencia o la radioinmunoprecipitación.

En el WB, las proteínas virales (antígenos) y los anticuerpos del paciente se combinan para formar "bandas" visibles. Las bandas se interpretan de acuerdo a criterios establecidos por organizaciones especializadas. Según estos criterios habrá muestras positivas, negativas o indeterminadas. En gene-

ral cuando una muestra es positiva siguiendo los criterios de una recomendación también lo es con los criterios de las otras (Tabla 1), aunque puede haber excepciones.

Los criterios utilizados para describir los resultados positivos que se muestran en la Tabla 1 fueron originalmente diseñados para utilizar en poblaciones de alto riesgo a fin de capturar infeccio-

Tabla 1: Criterios de Interpretación de Western Blot

Organización	Criterio de Interpretación	Nº mínimo de bandas
Cruz Roja Americana, Washington, DC	Al menos 1 banda de cada grupo de genes: gag, pol y env	3
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Ga	2 cualesquiera de las siguientes: p24, gp41 o gp120/160	2
Consorcio para la Estandarización en Serología Retroviral, Davis, Calif	p24 o p31 y cualquiera de gp 41 o gp 120/160	2
WHO, Geneva, Switzerland	2 bandas env ± gag o pol	2

El WB no se utiliza como técnica de screening. Resulta costoso para usarlo de esta forma y por otra parte, su alto porcentaje de resultados indeterminados lo hacen inaceptables con este objeto.

Cuando se utiliza como prueba confirmatoria a continuación de un ELISA positivo, el WB es altamente efectivo para identificación de individuos infectados en poblaciones de alto riesgo. Un resultado positivo con WB debe cumplir por lo menos con los criterios mínimos (en general 3 bandas o más). Sin embargo, según algunas organizaciones podría considerarse positivo cuando aparecen dos bandas. Una muestra indeterminada puede contener una sola banda, o varias bandas que no coincidan con las que aparecen en el control positivo. En las semanas o meses posteriores al comienzo de una infección por HIV, el WB puede ser indeterminado debido a la aparición inicial de anticuerpos dado que las diferentes proteínas virales aparecen en distintos períodos. Algunas mujeres con resultados indeterminados han sido infectadas y han transmitido HIV a sus hijos. También en estadios tardíos de SIDA una paciente podría dar una respuesta indeterminada debido a que, por falla del sistema inmune, la producción de anticuerpos se encuentra disminuida. Una embarazada en este estadio, sin embargo, no presentaría un problema de interpretación para el médico ya que estas etapas de la enfermedad son sintomáticas.

nes en individuos con pocos anticuerpos presentes. Para poblaciones de riesgo bajo estas pruebas pueden ser problemáticas. Una mujer que recibe un resultado de WB indeterminado necesita información acerca de cómo puede resolverse la ambigüedad del mismo y recibir las recomendaciones necesarias acerca de la terapia más apropiada mientras se resuelve el caso.

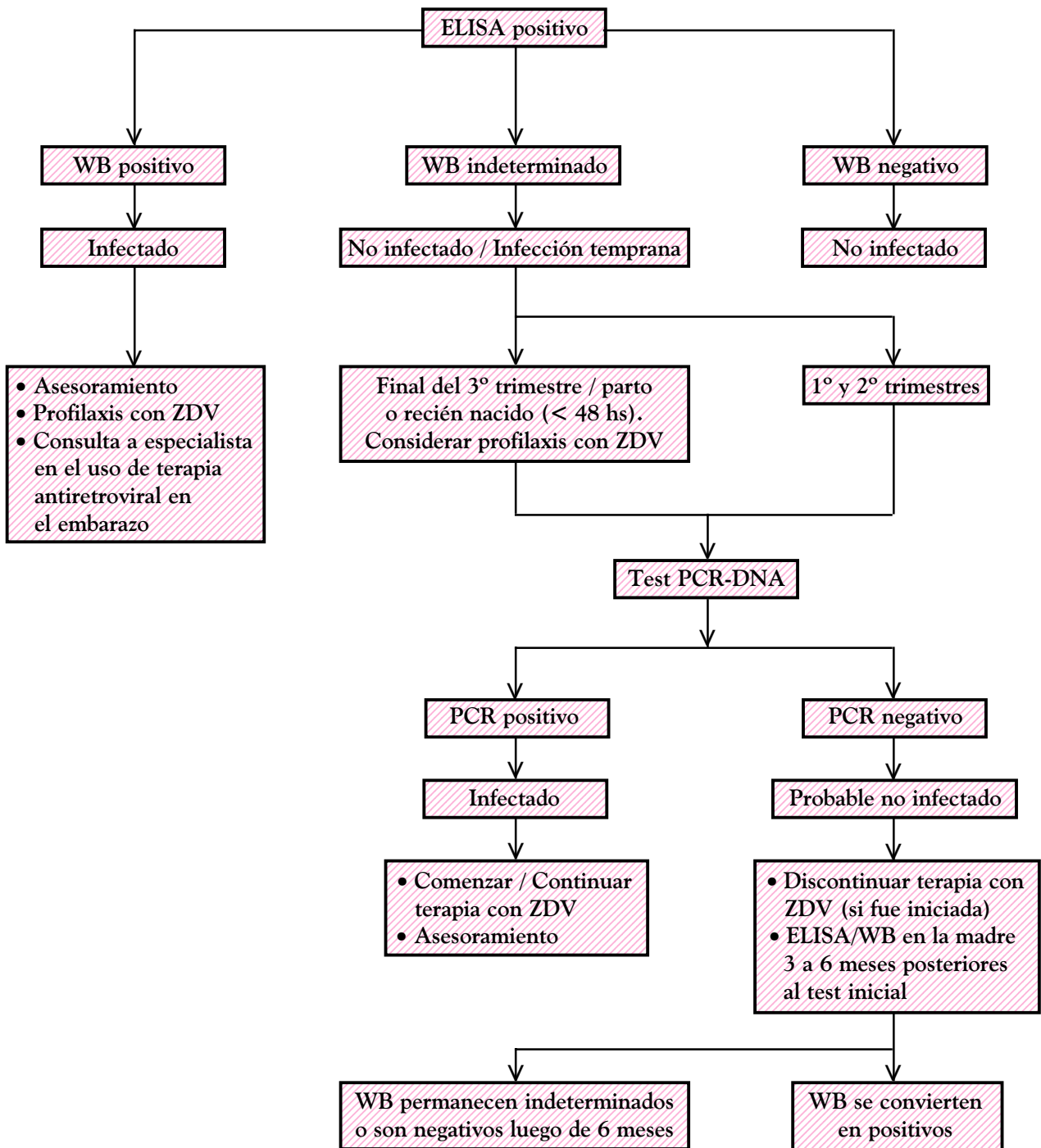
Cómo proceder ante un resultado ambiguo

El médico debe esperar hasta tener los resultados de un ELISA y el WB antes de hacer un diagnóstico de infección. La Figura 1 muestra un posible algoritmo para evaluar los resultados positivos, negativos o indeterminados en la mujer embarazada.

Cuando se enfrenta un resultado indeterminado de WB, el período gestacional es un importante punto a tener en cuenta. Durante el primer y segundo trimestre, hay menos urgencia para comenzar un tratamiento que en el tercer trimestre. En este punto debería llevarse a cabo una reacción de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) para poner en evidencia secuencias de ácidos nucleicos virales.

Un resultado de PCR positivo confirma la infección y en este punto se hace necesario ofrecer a la paciente la contención, información apropiada y comienzo de una terapia que incluya un

Figura 1



protocolo con ZDV. Un resultado de PCR negativo indica que la infección es muy poco probable y el tratamiento con ZDV no es necesario en ese momento. Luego de una PCR inicial negativa, la determinación de anticuerpos por ELISA y WB con intervalos de 3 meses puede resolver dudas pendientes respecto del estado de la paciente. La mayoría de las pacientes infectadas tendrán WB claramente positivos a los

tres meses luego de resultados iniciales indeterminados. Si el WB permanece indeterminado luego de 6 meses, se considera que la paciente no se encuentra infectada y no es necesario avanzar con pruebas al respecto. En algunos casos se ha visto que estos resultados revierten en semanas o meses luego del parto. En el tercer trimestre, es necesario tomar decisiones rápidas en relación con el comienzo de un tratamiento apro-

piado. El médico debe revisar los factores de riesgo por HIV, evaluar el tiempo estimado antes del parto y el tiempo en que demora el resultado de una PCR. Debe explicársele a la paciente la ambigüedad de los resultados de su ELISA y WB así como los pasos para resolverla. Es posible que no se pueda resolver el tema antes del nacimiento, de manera que deben ser estudiadas las preferencias de la paciente respecto a

iniciar un tratamiento con ZDV. A estas pacientes, especialmente las que se encuentran bajo riesgo conocido de infección por HIV, incluyendo consumidoras de drogas endovenosas, mujeres con parejas sexuales HIV positivas, se les debe recomendar el comienzo de la terapia con ZDV, aunque esté pendiente la clarificación de su estado respecto a la infección. Si la paciente acepta comenzar el tratamiento y administrárselo también al recién nacido, el mismo debe suspenderse si la PCR resulta negativa. Una mujer sin evidentes riesgos puede elegir no recibir ZDV.

Ocasionalmente, una mujer sin atención prenatal o con una prueba inicialmente negativa durante el período prenatal puede tener un resultado ELISA positivo al momento del parto o poco tiempo después de éste. Aquí existe la dificultad de decidir un tratamiento mientras espera el resultado del WB, que puede llevar varios días. Una vez comenzado el tratamiento, la necesidad de continuarlo está dada por el resultado del WB. Pasadas 48 horas después del parto, cualquier beneficio de la terapia con ZDV para el recién nacido está perdido y ya no se recomienda. Un resultado positivo de WB sugiere infección y el médico debería proceder a administrar el tratamiento similar a cualquier otra mujer infectada. Una PCR posterior puede contribuir a clarificar el estado de la madre.

Existen métodos rápidos para determinación de anticuerpos contra el HIV, pero su utilización no salva el inconveniente de los resultados indeterminados en la mujer embarazada. Los métodos aceptados hasta ahora por la Federal Drug Administration (FDA) tienen sensibilidades y especificidades similares a los ELISA, de manera que un resultado positivo también requiere la confirmación por un método como WB.

Recomendaciones y contención de la paciente

Los resultados de las pruebas para HIV siempre deben ser entregados personalmente. Bajo ninguna circunstancia la paciente debe ser informada de que está

infectada a menos que se hayan realizado las pruebas ELISA y WB y ambas sean positivas. Cuando se obtiene un WB indeterminado, la ambigüedad del resultado debe ser discutida junto con los métodos para clarificar este resultado y las posibles opciones de tratamiento. La paciente debe haber sido informada antes de hacerse los análisis de que ocasionalmente durante el embarazo pueden obtenerse resultados falsamente positivos o indeterminados. Es de gran ayuda revisar los riesgos potenciales de infección con HIV aunque en muchos casos la paciente desconoce su potencial exposición a HIV. Los riesgos incluyen historia de uso de drogas endovenosas, múltiples parejas sexuales o enfermedades de transmisión sexual. Es común que la mujer infectada de HIV no posea otro riesgo que una pareja infectada cuyo estado era desconocido para ella.

Como se indicó anteriormente, cuando se realiza un ELISA cerca de la fecha de parto y el resultado es positivo, es posible que no pueda contarse con los resultados del WB en un tiempo prudencial para comenzar la terapia. Durante la entrevista con la paciente debe explicársele que los resultados se encuentran incompletos y deben revisarse los factores de riesgo. Debe ofrecérsele a la madre la terapia con ZDV mientras se esperan los resultados, explicándosele la necesidad de que el niño esté tratado antes de las 48 horas de nacimiento para que la terapia sea beneficiosa.

Si el resultado del WB es positivo la terapia se continúa, si es indeterminado, la madre decidirá si continúa o no el tratamiento tanto de ella como del niño. En estas situaciones una PCR es recomendable. Sin embargo no se recomienda el estudio del niño hasta que no sea confirmada la situación de infección de la madre, de manera de evitar una punción innecesaria en el recién nacido.

Existen muchos temores personales para la embarazada a la hora de tomar la decisión de iniciar un tratamiento de este tipo, por lo que si bien deben explicársele las ventajas del mismo, en

ningún momento debe ser coaccionada para comenzar una terapia. Es importante que se le informe que no existen antecedentes de defectos de nacimiento relacionados con el uso de ZDV y sí, se han descrito sus beneficios.

Dado que se ha descrito que los partos por cesárea decrecen el riesgo de transmisión de la infección, particularmente en combinación con el uso de ZDV, esta opción debe ser discutida con la paciente. Sin embargo debe tenerse en cuenta que este procedimiento es beneficioso cuando se planifica previo al comienzo del parto y no en caso de emergencia.

La determinación de la posible infección por HIV es una experiencia emocional. Un diagnóstico de infección puede conducir a depresión, angustia, ira e incluso actitudes suicidas. La familia, amigos y comunidad que rodean a la persona infectada pueden llegar a excluirla y rechazarla pudiendo peligrar las relaciones con esposos o parejas. Un resultado indeterminado puede causar estos mismos problemas si el médico lo interpreta erróneamente como un resultado positivo. La contención de la paciente luego de efectuada la prueba debe ser llevada a cabo siempre, independientemente del resultado, pero especialmente en esta situación de ambigüedad. Incluso cuando sea correctamente interpretado y explicado, el resultado indeterminado está cargado emocionalmente ya que resulta atemorizante por la incertidumbre que crea en la embarazada y su familia.

En general el estudio de HIV en un adulto implica una explicación antes de la prueba, el screening por una técnica ELISA, confirmación con WB si el screening resulta positivo y un asesoramiento posterior. Estos pasos resultan particularmente necesarios cuando se trata de una paciente embarazada ya que se trata de un período especialmente emocional y es importante asegurar que las intervenciones permitirán disminuir los riesgos para el niño.

