

**Revista Facultad Nacional
de Salud Pública**

Revista Facultad Nacional de Salud Pública

ISSN: 0120-386X

ISSN: 2256-3334

Universidad de Antioquia

Cardona-Arias, Jaiberth Antonio; Orrego-Marín, Claudia Patricia
Metaanálisis de la validez diagnóstica de las pruebas de tamización del
virus de inmunodeficiencia humana en bancos de sangre, 2000-2020

Revista Facultad Nacional de Salud Pública, vol.
40, núm. 3, 2022, Septiembre-Diciembre, pp. 1-10
Universidad de Antioquia

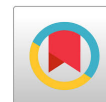
DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e347170>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=12075239004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH  redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Metaanálisis de la validez diagnóstica de las pruebas de tamización del virus de inmunodeficiencia humana en bancos de sangre, 2000-2020

Meta-analysis of the diagnostic validity of human immunodeficiency virus screening tests in blood banks, 2000-2020

Meta-análise da validade diagnóstica dos testes de triagem do vírus da imunodeficiência humana em bancos de sangue, 2000-2020

Jaiberth Antonio Cardona-Arias¹; Claudia Patricia Orrego-Marín²

¹ Microbiólogo, MSc Epidemiología, MSc Economía aplicada, PhD (candidato) Salud Pública. Universidad de Antioquia. Colombia. jaiberth.cardona@udea.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-929X>

² MSc Microbiología. Universidad de Antioquia. Colombia. claudiorrego29@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8672-5552>

Recibido: 23/08/2021. Aprobado: 30/07/2022. Publicado: 10/08/2022

Cardona-Arias JA, Orrego-Marín CP. Metaanálisis de la validez diagnóstica de las pruebas de tamización del virus de inmunodeficiencia humana en bancos de sangre, 2000-2020. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2022;40(3):e347170. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e347170>

Resumen

Objetivo: Evaluar la validez diagnóstica del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en bancos de sangre, con base en estudios publicados entre 2000 y 2020. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de pruebas diagnósticas, mediante un modelo de efectos aleatorios para la sensibilidad, la especificidad, el cociente de probabilidad positivo y negativo, la razón de *odds* (OR) diagnóstica y la curva ROC, con sus intervalos de confianza del 95 %. La heterogeneidad se evaluó con el estadístico $Q(\chi^2)$ DerSimonian-Laird y el I^2 de inconsistencia, y la incertidumbre, con el porcentaje de peso de cada estudio. **Resultados:** Se incluyeron 15 investigaciones; la ELISA de tercera generación (detección de anticuerpos) se aplicó

en 2992 infectados y 4076 sanos; las de cuarta generación (determinación simultánea de antígeno-anticuerpo), en 967 infectados y 154 264 sanos; ambas presentaron sensibilidad cercana al 100 %, pero la especificidad fue mejor en los ensayos de cuarta generación (98 vs. 100 %). Para ambas tecnologías, los cocientes de probabilidad, OR diagnóstica y curva ROC evidenciaron excelente discriminación de sanos e infectados. **Conclusión:** Se confirmó que las ELISA de tercera y cuarta generación presentan excelente validez y utilidad diagnóstica en donantes de sangre, lo que es importante para las políticas de sangre segura y control del VIH.

-----**Palabras clave:** banco de sangre, ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), metaanálisis, validez diagnóstica, virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Abstract

Objective: To evaluate the diagnostic validity of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for human immunodeficiency virus (HIV) in blood banks, based on studies published between 2000 and 2020. **Methodology:** We performed a systematic review and meta-analysis of diagnostic tests, using a random-effects model for the sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio (DOR), and ROC curve, with 95% confidence intervals. Heterogeneity was assessed with the DerSimonian-Laird $Q(\chi^2)$ statistic and the I² inconsistency statistic. Uncertainty was assessed using percentage study weights. **Results:** 15 studies were included. The third-generation ELISA (antibody detection) was applied for 2,992 infected and

4,076 healthy individuals, and the fourth-generation ELISA (simultaneous antigen-antibody detection) was used for 967 infected and 154,264 healthy individuals. Both showed close to 100% sensitivity, but there was an improved specificity in the fourth-generation assays (98% vs. 100%). Both technologies' likelihood ratios, DOR, and ROC curve aptly distinguished between healthy and infected individuals. **Conclusion:** The third and fourth-generation ELISA were confirmed to have excellent validity and diagnostic utility in blood donors, which is important for HIV control and blood safety policies.

-----**Keywords:** blood bank, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), meta-analysis, diagnostic validity, human immunodeficiency virus (HIV).

Resumo

Objetivo: Avaliar a validade diagnóstica do ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) para o vírus de imunodeficiência humana (VIH) em bancos de sangue, com base em estudos publicados entre 2000 e 2020. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise de provas diagnósticas, por meio de um modelo de efeitos aleatórios para a sensibilidade, a especificidade, o cociente de probabilidade positivo e negativo, a razão de odds (OR) diagnóstica e a curva de ROC, com seus intervalos de confiança do 95%. A heterogeneidade foi avaliada com o estatístico $Q(\chi^2)$ DerSimonian-Laird e o I² de inconsistência, e a incerteza, com a porcentagem de peso de cada estudo. **Resultados:** Foram incluídas 15 pesquisas; a ELISA de terceira geração (detecção de anticorpos) aplicou-

se em 2992 infetados e 4076 sadios; as de quarta geração (determinação simultânea de antígeno-anticorpos), em 967 infetados e sadios; ambas as duas apresentaram sensibilidade próxima ao 100%, mas a especificidade foi melhor nos ensaios de quarta geração (98 vs. 100%). Para ambas as tecnologias, os cocientes de probabilidade, OR diagnóstica e curva ROC evidenciaram excelente discriminação de sadios e infetados. **Conclusão:** Confirmou-se que as ELISA de terceira e quarta geração apresentam excelente validade e utilidade diagnóstica em doadores de sangue, o que é importante para as políticas de sangue seguro e controle do VIH.

-----**Palavras-chave:** banco de sangue, ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), meta-análise, validade diagnóstica, vírus de imunodeficiência humana (VIH) .

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue aislado por primera vez en 1983 y se identificó como agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1984. Es un retrovirus RNA de cadena sencilla y envuelto, posee una transcriptasa reversa que le confiere la capacidad de integrar su genoma a las células del hospedero [1]. Esta infección fue reconocida inicialmente en usuarios de drogas intravenosas, receptores de transfusiones sanguíneas y pacientes con hemofilia, con la posterior confirmación de su transmisión por fluidos corporales como sangre, leche materna, semen y secreciones vaginales [1,2].

La infección presenta un curso crónico, periodo de incubación largo, activa replicación en el sistema nervioso central y gran tropismo por linfocitos CD8 + / CD4 +. La replicación del virus produce inmunosupresión por la destrucción de este tipo de células, sumado a otros mecanismos inmunes que aumentan el riesgo de

infecciones oportunistas, tumores y otras manifestaciones clínicas [2,3].

El VIH/SIDA constituye un grave problema de salud pública mundial, con más de 32 millones de fallecimientos por esta causa. Debido al mejoramiento de las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento, se ha convertido en un problema de salud crónico, que permite aumentar la sobrevivencia de los infectados. No obstante, persisten barreras para el diagnóstico y tratamiento oportuno; por ello, anualmente se presentan cerca de 80 000 muertes por esta causa y 1,7 millones de nuevas infecciones [2].

En este contexto, los bancos de sangre constituyen un pilar fundamental de las políticas de salud, al ser parte integral del plan de respuesta ante el VIH/SIDA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la estrategia mundial para el suministro de sangre segura [2,4-6]. Los bancos de sangre efectúan una tamización oportuna; en los casos positivos, direccionan a los pacientes para recibir tratamiento, y realizan algunas ac-

tividades de vigilancia epidemiológica de infecciones que no se tamizan regularmente en población general [6,7]. En este orden de ideas, la tamización del VIH es fundamental para identificar posibles casos, tratar la infección y prevenir su transmisión [2,8].

Desde 1985, se han desarrollado numerosas pruebas diagnósticas [1,9,10], que en la actualidad se clasifican en ensayos de detección de anticuerpos, de antígenos (p24) y cuantificación de ácidos nucleicos virales. El ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) es el más usual para la detección de anticuerpos o antígenos del VIH. Esta técnica ha evolucionado desde los ensayos de primera generación, basados en lisados virales que permitían la detección de inmunoglobulina G (IgG), a las pruebas de segunda generación, que incorporan antígenos de péptidos recombinantes o sintéticos; las de tercera generación detectan IgG e IgM, y las de cuarta generación determinan simultáneamente anticuerpos, antígeno p24 y subgrupos de VIH, reduciendo la ventana inmunológica [8-11].

A lo anterior se suma la gran diversidad de pruebas comerciales existentes, las cuales presentan alta heterogeneidad en los parámetros de evaluación diagnóstica, lo que resulta de gran relevancia para su implementación en los bancos de sangre. Por ejemplo, Tagny *et al.*, en 2011, compararon dos ELISA de tercera generación (Human ELISA HIV-1/-2 y Determine HIV-1/-2) y una de cuarta generación (Genscreen ULTRA HIV Ag-Ac), con resultados de sensibilidad entre el 75,5 y el 100 %; mientras que Sommerfelt *et al.*, en 2004, reportaron sensibilidad entre el 90 y el 97,9 % para la prueba de Bionor® HIV-1&2 [12,13]. Wesolowski *et al.*, en 2011, al comparar cinco pruebas rápidas de tercera generación, hallaron resultados de especificidad entre el 98,4 y el 99,9 %, similar a resultados hallados por Aboud *et al.*, en 2006, que compararon dos ELISA de tercera generación plus (Enzygnost® anti-HIV-1/2 plus y Vironostika HIV Uniform II plus O) y dos de cuarta generación (Murex VIH Ag/Ac y Vironostika HIV Uniform II Ag/Ac), con resultados de especificidad entre 97,9 y 100 % [7,11].

Dicha heterogeneidad en los parámetros de utilidad diagnóstica demuestra la necesidad de llevar a cabo una sistematización de la evidencia existente en este campo, dado que las revisiones sistemáticas permiten agrupar la información disponible, generar evidencia de mejor grado, realizar estimaciones de mayor precisión, identificar el nivel de heterogeneidad en los parámetros evaluados, entre otras ventajas [14,15].

El objetivo de esta investigación fue, por tanto, evaluar la validez diagnóstica del ELISA para el VIH en bancos de sangre, con base en estudios publicados en la literatura científica mundial entre el año 2000 y 2020.

Metodología

Para evidenciar el logro del objetivo de este estudio y demostrar su exhaustividad, calidad metodológica y reproducibilidad, los párrafos siguientes describen las fases de ejecución de esta revisión sistemática y el metaanálisis.

Tipo de estudio

Revisión sistemática y metaanálisis de pruebas diagnósticas.

Protocolo de búsqueda y selección de estudio

Se efectuó una búsqueda por especificidad, siguiendo las cuatro fases de la guía PRISMA ("Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses") (p1) y las recomendaciones de Cochrane [14,16].

Identificación: se buscaron artículos originales, usando ocho términos, para evaluación diagnóstica ("False Positives", "False Negatives", "Negative Predictive Value", "Positive Predictive Value", "True Negative", "True Positive", "Sensitivity", "Specificity"), cada uno los cuales se combinó con cuatro términos para banco de sangre ("Blood Banks", "Blood Banking", "Blood Donation", "Blood Donor"), mediante el booleano AND (&), dando lugar a 32 estrategias de búsqueda aplicadas en PubMed, SciELO, Science Direct y Google Scholar (los términos también se buscaron en español). Estos términos fueron obtenidos a través del uso de lenguaje controlado en los tesauros DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Mis (Medical Subject Headings).

Tamización: se incluyeron las publicaciones con los términos de búsqueda en título o resumen, se eliminaron todos los estudios duplicados y se incluyeron aquellos que analizaron los parámetros de evaluación diagnóstica, que la evaluación fuese para VIH, realizados a partir del año 2000 y cuya población objeto de estudio estuviera constituida por donantes de sangre.

Elección: se eliminaron los estudios de diseño de pruebas, evaluaciones analíticas o con información incompleta de los parámetros de validez diagnóstica.

Inclusión: todos los artículos que cumplieron con la fase anterior fueron leídos y valorados para la extracción de las siguientes variables: título, autor, año de publicación, lugar del estudio, tamaño de muestra, tipo de prueba de tamización, estándar o prueba de referencia, verdaderos positivos (donantes VIH con resultado positivo en la tamización) y verdaderos negativos (donantes sin VIH con resultado negativo en la prueba de tamización), falsos positivos (donantes sin la infección, con resultado positivo en la prueba de tamización) y falsos negativos (donantes con la infección, con resultado negativo en la prueba de tamización).

Reproducibilidad y evaluación de la calidad

Se aplicó por duplicado el proceso de búsqueda y extracción de las variables; *a priori* se determinó que las diferencias se resolverían por consenso.

Se evaluó la calidad metodológica, a través de la guía QUADAS (“Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies”) (p1) [17].

Plan de análisis

La descripción de las variables se realizó con frecuencias absolutas y separando las tecnologías basadas en detección de antígenos, de anticuerpos y aquellas que hacían detección simultánea de ambos.

Dado el bajo número de estudios con detección de antígenos, estos no fueron metaanalizados.

Para los estudios de detección de anticuerpos y los ensayos de cuarta generación, se llevó a cabo un metaanálisis de efectos aleatorios (dada la alta heterogeneidad estadística), para los parámetros de sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN), razón de *odds* diagnóstica (ORD) y curva ROC, con sus intervalos de confianza del 95 %.

El análisis de heterogeneidad se efectuó con el estadístico Q (distribución χ^2) de DerSimonian-Laird y el I^2 (porcentaje de variabilidad del parámetro evaluado que no es explicado por el azar, cuyos valores superiores a 50 % determinan heterogeneidad entre los estudios).

La incertidumbre (sensibilidad) se estableció mediante el porcentaje de peso de cada estudio sobre el resultado global. Los análisis se realizaron en Meta-DISC

(“Metaanálisis de estudios de evaluación de pruebas diagnósticas y de *screening*”).

Inicialmente, la medida combinada se estimó con los estudios que usaron como estándar otra ELISA o Western Blot, dado que estas dos pruebas son similares en el principio inmunológico de la detección viral. Por lo general, ELISA usa antígenos o anticuerpos totales, mientras que Western Blot incluye varios epítomos que reducen la reactividad cruzada; no obstante, en su aplicación en bancos de sangre, no se esperan diferencias amplias, dado que se aplican a población sin factores de riesgo. Además, se hizo este análisis global, dado que, en la actualidad, se asume como positivo a un paciente con reactividad en dos ELISA diferentes, y solo se adiciona el Western Blot cuando son discordantes [18,19].

Luego de estimar la medida global independiente del tipo de estándar, se efectuó el análisis de subgrupos por tipo de prueba de referencia, es decir, metarregresión para la detección de anticuerpos frente a ELISA, y luego, frente a Western Blot. Posteriormente, se hizo lo mismo para las pruebas de detección simultánea de antígenos y anticuerpos.

Resultados

Con la aplicación de los términos de búsqueda, se obtuvieron más de 400 mil estudios, los cuales se redujeron a 4601 con el filtro de título o resumen; de estos, solo 541 se desarrollaron en bancos de sangre y 15 cumplieron los demás criterios de selección (véase Figura 1).

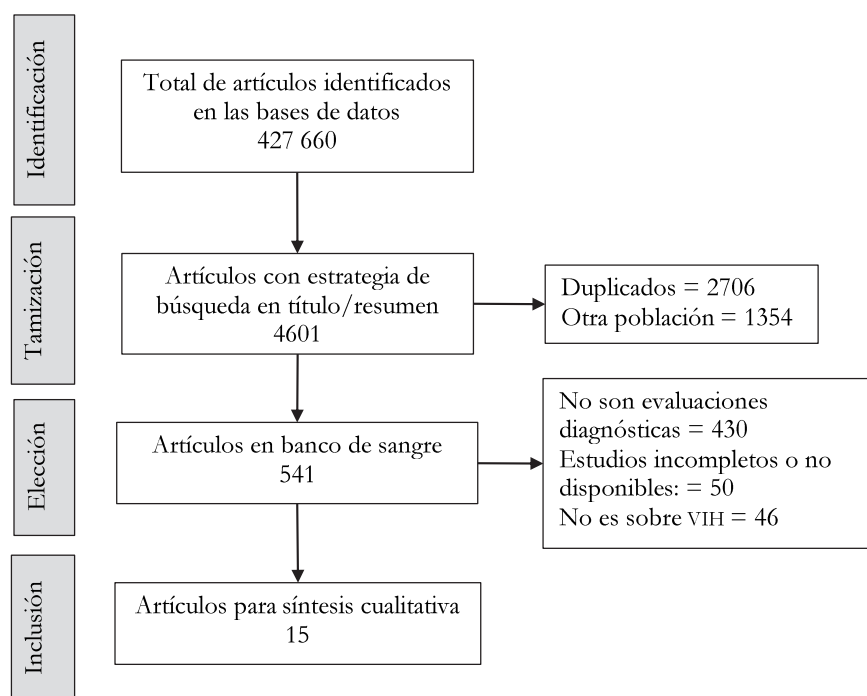


Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de estudios

Los estudios cumplieron cerca del 100 % de los criterios de calidad metodológica; los menos aplicados fueron los ítems referidos a la descripción de la prueba índice (87 %), el reporte de resultados indeterminados (87 %) y el uso de umbrales (93 %). Dos estudios

[20,21] evaluaron la validez de la detección de antígenos en 120 infectados y 1023 donantes sanos; en estos, no fue posible estimar una medida combinada, dadas sus diferencias tanto en las pruebas evaluadas como en el estándar usado (véase Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de los estudios que evaluaron la validez del VIH

Autor	Año	País	Estándar	Evaluada	Número de infectados	Número de sanos
Detección de antígenos (Ag) (RNA y p24)						
Dogbe [20]	2015	Gana	ELISA	Inmunocromatografía	3	297
Ha [21]	2017	Corea	PCR	Cobas MPX	117	726
Detección de anticuerpos (Ac) (IgG e IgM)						
Sommerfelt [13]	2004	Suecia	Western Blot	Western Blot HIV 1/2	290	450
Eller [22]	2007	Estados Unidos	ELISA	Bionor® HIV-1 & 2	10	930
				Determine Uni-Gold		
				OraQuick		
Lyamuya [23]	2009	Suecia	ELISA	STAT-PAK	390	1043
				Determina SD Bioline		
				Uni-Gold		
				First Response		
				Stat-Pak Dipstick		
Wesolowski [11]	2011	Estados Unidos	Western Blot	GS plus Abbott	2202	1517
				VITROS		
				ADVIA		
				Multispot		
				ARN Aptima VIH-1*		
Tinguely [24]	2014	Suiza	ELISA	Roche Amplicor HIV-1*	100	136
Detección de Ag-Ac (p24, IgM e IgG)						
Saville [9]	2001	Estados Unidos	ELISA	Duo Ultra	126	2647
Seyoum [25]	2005	Etiopía		Vironostika Uniform II	14	394
				Amplicor DNA*		
Yeom [10]	2006	Korea	ELISA	ExaVir Load*	109	1081
				LG HIV plus		
				Enzygnost Integral		
Aboud [7]		Suecia	VIH Murex (ELISA)	LG anti-HIV 1/2 plus+	301	1079
				Enzygnost anti-HIV 1/2 plus+		
				Enzygnost® anti-HIV-1/2 plus+		
Malm [26]	2009		Western Blot	Vironostika Uniform II plus O+	115	148 438
				Murex		
				Vironostika Uniform II		
Tagny [12]	2011	Francia	PCR	AxSYM	53	147
				ARCHITECT		
				PRISM HIV		
Maity [27]	2012	India	Western Blot	Genscreen ULTRA	40	60
Urio [8]	2015	Ghana	ELISA	ELISA HIV-1/-2+	209	387
				Determine HIV-1/-2+		
				Enzygnost Integral II		
				Microlisa		
				Murex		
				Vironostika Uniform II		

* Pruebas moleculares que no fueron incluidas en los metaanálisis.

* Pruebas de tercera generación que no fueron incluidas en los metaanálisis de Ag-Ac.

Cinco estudios evaluaron pruebas de detección de anticuerpos en 2992 infectados y 4076 donantes sanos de Suecia, Suiza o Estados Unidos. En este grupo se evaluó principalmente la validez diagnóstica de elisa, usando como estándar una elisa diferente o el Western Blot. En estas investigaciones, la sensibilidad combinada fue 100 % (ic 95 % = 100 %-100 %), la especificidad 98,1 % (ic 95 % = 97,9 %-98,3 %), el cpp 117,59 (ic 95 % = 32,99-419,16), el cpn 0,01 (ic 95 % = 0,00-0,02), la ord 22 172,09 (ic 95 % = 5942,14-82 731,42) y el área bajo la curva fue del 99,92 % (véase Figura 2).

En la metarregresión, al comparar la detección de anticuerpos usando ELISA como estándar, la sensibilidad combinada fue 99 % (ic 95 % = 98,5 %-99,5 %), la especificidad 97,2 % (ic 95 % = 96,9 %-97,5 %), el CPP 92,3 (ic 95 % = 27,5-309,8), el CPN 0,01 (ic 95 % = 0,01-0,03), la ORD 7065,9 (ic 95 % = 2039,6-24 478,5) y el área bajo la curva 99,9 %. Por su parte, al comparar la detección de anticuerpos frente al Western Blot, la sensibilidad fue 100 % (ic 95 % = 100 %-100 %), la especificidad 97,5 % (ic 95 % = 97,2 %-97,8 %), el CPP 76,1 (ic 95 % = 17,7-327,0), el CPN 0,01 (ic 95 % = 0,00-0,03), la ORD 12 798,6 (ic 95 % = 2285,4-71 675,1) y el área bajo la curva 99,9 %.

Por otra parte, ocho estudios evaluaron pruebas de cuarta generación en 967 infectados y 154 264 sanos (véase Tabla 1). La sensibilidad combinada para la detección simultánea de antígeno-anticuerpo fue 100 % (ic 95 % = 99,6 %-100 %), la especificidad 100 % (ic 95 % = 99,9 %-100,0 %), el cpp 287,0 (ic 95 % = 67,5-1220,8), el cpn 0,01 (ic 95 % = 0,00-0,02), la ord 40 740,8 (ic 95 % = 11 939,1-139 023,6) y el área bajo la curva 99,9 % (véase Figura 3).

En la metarregresión, al comparar las pruebas de cuarta generación frente a otra ELISA como estándar, la sensibilidad fue 100 % (ic 95 % = 99,8 %-100 %), la especificidad 100 % (ic 95 % = 100 %-100 %), el CPP 203,8 (ic 95 % = 132,8-312,7), el CPN 0,00 (ic 95 % = 0,00-0,01), la ORD 78 100,9 (ic 95 % = 26 846,1-227 211,6) y el área bajo la curva 99,9 %. Mientras que al compararla con el Western Blot, la sensibilidad fue 99,2 % (ic 95 % = 97,1 %-99,9 %), la especificidad 99,9 % (ic 95 % = 99,9 %-99,9 %), el CPP 233,7 (ic 95 % = 8,34-6546,7), el CPN 0,03 (ic 95 % = 0,01-0,07), la ORD 14 069,3 (ic 95 % = 918,73-215 457,60) y el área bajo la curva 99,8 %.

Discusión

El presente metaanálisis sistematizó la evidencia disponible sobre la validez diagnóstica de ELISA de tercera y cuarta generación para VIH, en 3959 infectados y 158 340 sanos. Estos resultados reflejan las ventajas de este tipo de estudios, los cuales permiten extrapolar sus hallazgos con mayor precisión, recopilar la evidencia ac-

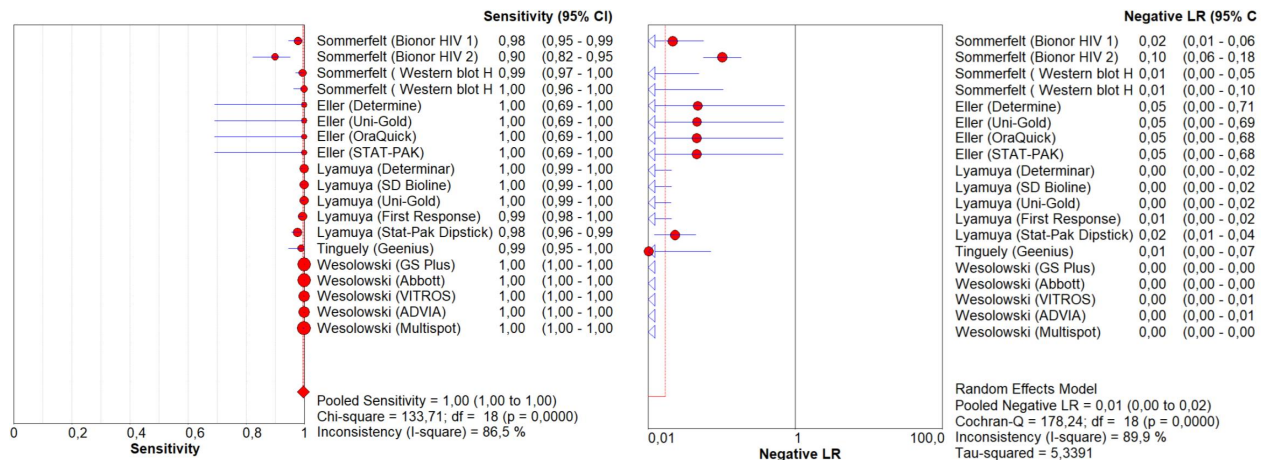
tual en este campo del conocimiento y generar evidencia de alta calidad para mejorar la toma de decisiones clínicas y epidemiológicas [15,28].

Los resultados demuestran la excelente validez diagnóstica, tanto para las pruebas que detectan anticuerpos (IgG e IgM) como para las pruebas de detección simultánea de antígenos y anticuerpos (p24, IgG e IgM), con valores cercanos al 100 % para la sensibilidad y la especificidad. Estos hallazgos ratifican que la proporción de resultados falsos positivos o negativos en este tipo de pruebas tiende a cero, lo que, sumado a los índices combinados de CPP (cociente de la sensibilidad con la proporción de falsos positivos), CPN (cociente de la proporción de falsos negativos con la especificidad), la ORD (razón entre el CPP y el CPN como reflejo de la capacidad de discriminar entre sanos y enfermos) y el área bajo la curva (o relación de proporción de verdaderos positivos versus la proporción de falsos positivos), conforman la excelente capacidad para discriminar entre sanos e infectados, mediante estas pruebas de inmunodiagnóstico [29-33].

Pese a las similitudes estadísticas de los resultados de la evaluación diagnóstica para las pruebas de tercera y cuarta generación, se debe considerar que esta última tiene mayores ventajas, dado que permiten disminuir la ventana inmunológica entre 4 y 7 días, lo que brinda mayor seguridad en las unidades de sangre [7,8,34].

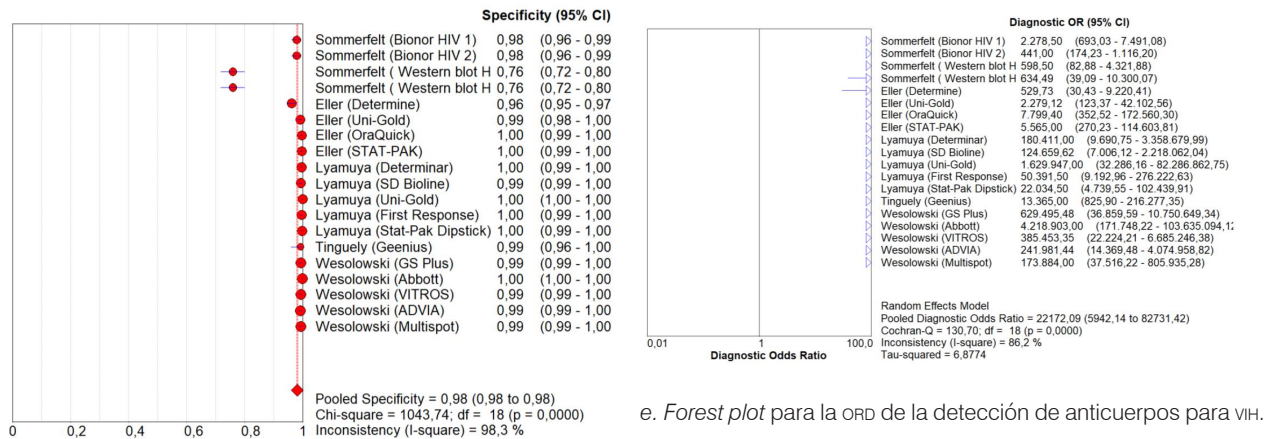
Estos hallazgos dan cuenta de la excelente validez, rendimiento y seguridad de las pruebas de tercera y cuarta generación en la detección del VIH en los bancos de sangre, su gran relevancia en contextos clínicos y su rol determinante para cumplir las metas 90-90-90 fijadas por las Naciones Unidas para el manejo del VIH; específicamente, el propósito de eliminar la epidemia para el año 2030. Además, muestran que se podría dar cumplimiento a la primera meta 90, que consiste en lograr que el 90 % de los infectados conozcan su verdadero estado de salud, ya que aproximadamente el 21 % de las personas infectadas no lo conocen [35,36].

Lo anterior toma mayor relevancia en países de bajos y medianos ingresos, donde la cobertura de la tamización no es adecuada para identificar a personas con riesgo como adolescentes y jóvenes, de tal forma que los bancos de sangre pueden ayudar a mejorar falencias de los programas de vigilancia epidemiológica del VIH, mediante la detección de casos probables y el direccionamiento para su correcto tratamiento y seguimiento [35-37]. Esto se alinea con las estrategias de la OMS, al plantear que los servicios de detección del VIH deben incluir tres pilares: 1) brindar asesoría (información previa y asesoría posterior a las pruebas realizadas); 2) garantizar la calidad de los resultados y vincular a las personas infectadas con servicios de salud para prevenir la transmisión de la enfermedad; y 3) brindar tratamiento oportuno y otros servicios de apoyo (principios de las



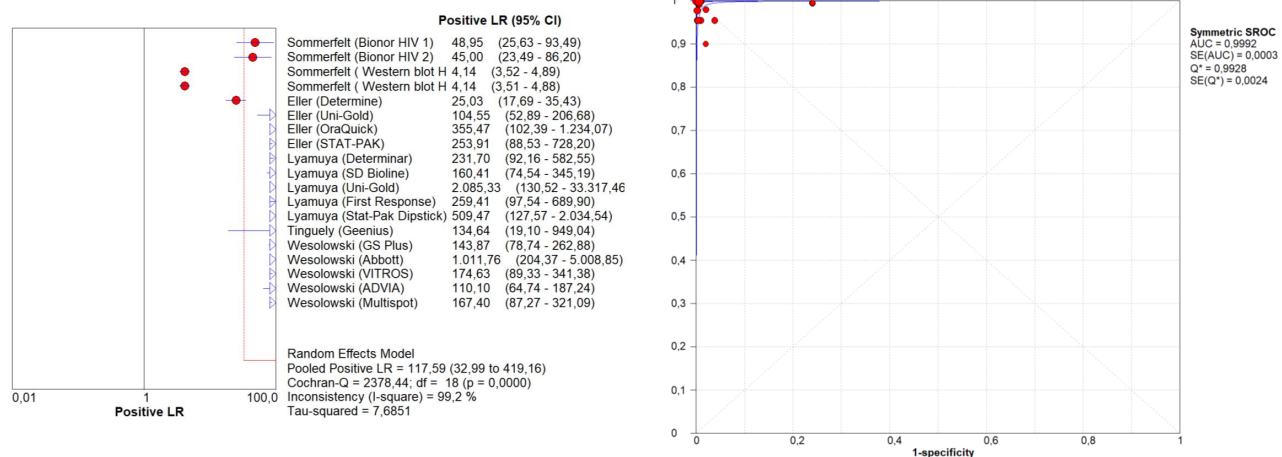
a. Forest plot para la sensibilidad de la detección de anticuerpos para VIH.

d. Forest plot para la CPN de la detección de anticuerpos para VIH.



b. Forest plot para la especificidad de la detección de anticuerpos para VIH.

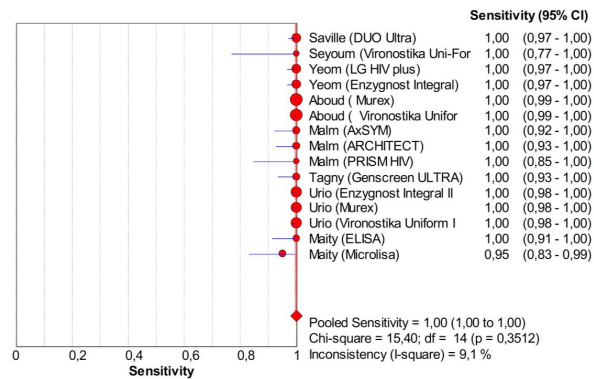
e. Forest plot para la ORD de la detección de anticuerpos para VIH.



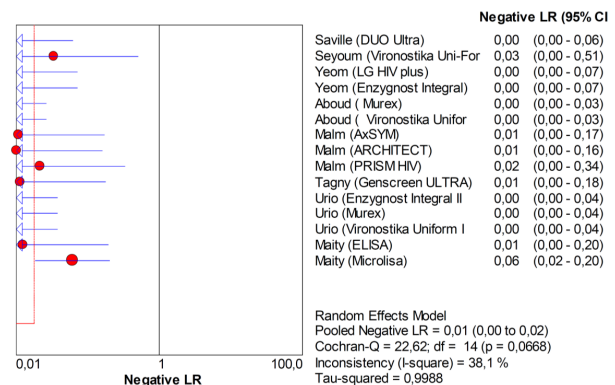
c. Forest plot para la CPP de la detección de anticuerpos para VIH.

f. Forest plot para la curva ROC de la detección de anticuerpos para VIH.

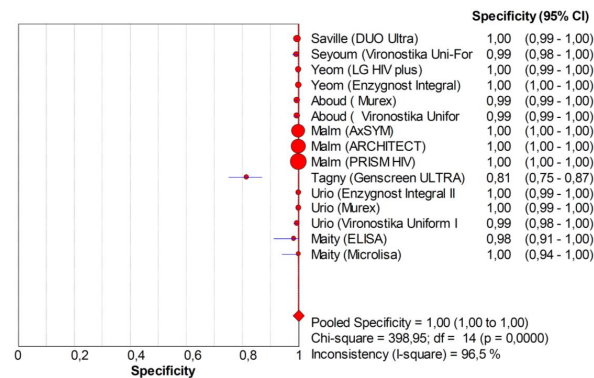
Figura 2. Metaanálisis ELISA tercera generación VIH. a. Sensibilidad; b. especificidad; c. cociente de probabilidad positivo (CPP); d. cociente de probabilidad negativo (CPN); e. razón de odds diagnóstica (ORD), y f. área bajo la curva ROC.



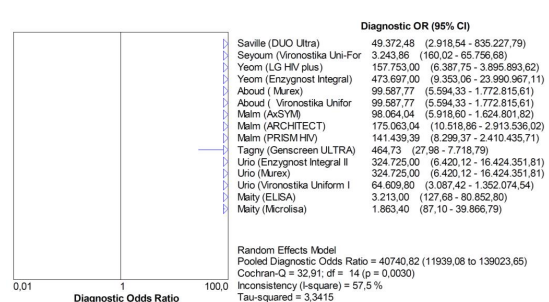
a. Forest plot para la sensibilidad de la detección de antígeno-anticuerpo para VIH.



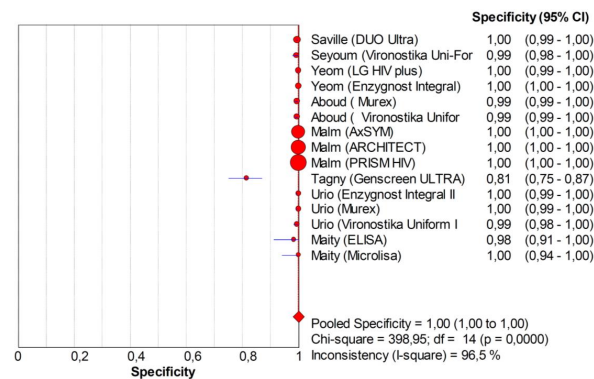
d. Forest plot para la CPN de la detección de antígeno-anticuerpo para VIH.



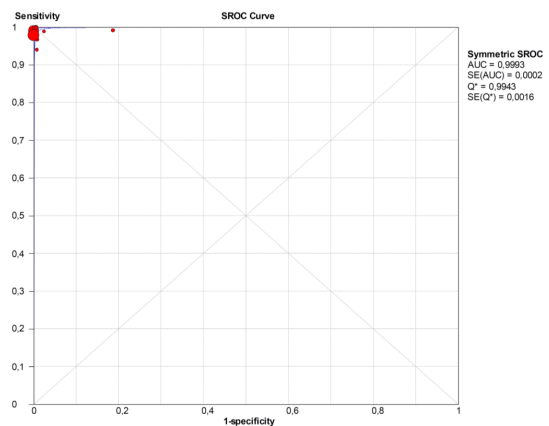
b. Forest plot para la especificidad de la detección de antígeno-anticuerpo para VIH.



e. Forest plot para la ORD de la detección de antígeno-anticuerpo para VIH.



c. Forest plot para la CPP de la detección de antígeno-anticuerpo para VIH.



f. Forest plot para la curva roc de la detección de antígeno-anticuerpo para VIH.

Figura 3. Metanálisis ELISA cuarta generación VIH. a. Sensibilidad; b. especificidad; c. cociente de probabilidad positivo (CPP); d. cociente de probabilidad negativo (CPN); e. razón de odds diagnóstica (ORD), y f. área bajo la curva ROC.

cinco C esenciales de la OMS: consentimiento, confidencialidad, consejo, correctos resultados y conexión a los servicios de salud) [38].

Entre las principales limitaciones de este metaanálisis se encuentra la dificultad para identificar la causa clínica o epidemiológica de la heterogeneidad de los resultados, dado que el reporte de otras variables que permitieran realizar metarregresiones fue deficiente en los estudios. Además, es importante remarcar que los estudios sistematizados no incluyen algunas tecnologías recientes que se aplican en los bancos de sangre, y muestra resultados más afines a las pruebas de tamización que se aplican en población general, por lo cual es necesario mejorar los estudios en esta área, con evaluaciones diagnósticas de tecnologías más actuales y específicas de los bancos de sangre.

Conclusión

Esta investigación muestra que las pruebas de innoabsorción de tercera y cuarta generación cuentan con una excelente validez, desempeño y utilidad diagnóstica para la tamización del VIH en donantes de sangre, lo que permite garantizar la inocuidad de las unidades captadas y el acercamiento a los servicios de salud de los donantes positivos, y de este modo contribuye al cumplimiento de algunas metas fijada por las Naciones Unidas.

Declaración de fuente de financiación

Recursos en especie de la Universidad de Antioquia.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Declaración de responsabilidad

Se declara que los puntos de vista expresados son responsabilidad de los autores y no de la institución en la que trabajan.

Declaración de contribución por autores

Todos los autores contribuyeron con la idea del estudio, el análisis de datos y la redacción del manuscrito.

Referencias

1. Tobón J, Toro A. Estudio del paciente con infección por VIH. Medicina & Laboratorio [internet]. 2008 [citado 2021, ene. 29];

- 14(1-2):11-42 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl081-2b.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA [internet]. 2021 [citado 2021, ene. 29]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
3. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):297-307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.006>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Universal access to safe blood transfusion. Global Strategic Plan, 2008-2015 [internet]. 2007 [citado 2020, ene. 29]. Disponible en: <http://www.who.int/bloodsafety/StrategicPlan2008-2015AccessSafeBloodTransfusion.pdf>
5. Ghaleb Y, Al-Somaily A, Alamad M, et al. Evaluation of blood transfusion services in public and private blood bank centers, Sana'a capital, Yemen. *Inq J Health Care Organ Provis Financ*. 2019;56:1-8. doi: <https://doi.org/10.1177/0046958019870943>
6. Andrade K, Marinho F, Santos Junior M, et al. Seroprevalence of transfusion-transmissible infectious diseases at a hemotherapy service located in southwest Bahia, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):324-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.03.007>
7. Aboud S, Urassa W, Lyamuya E, et al. Evaluation of HIV antibody and antigen/antibody combination ELISAs for use in an alternative confirmatory HIV testing strategy in Dar es Salaam, Tanzania. *J Virol Methods*. 2006;135(2):192-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.03.005>
8. Urio L, Mohamed M, Mghamba J, et al. Evaluation of HIV antigen/antibody combination ELISAs for diagnosis of HIV infection in Dar Es Salaam, Tanzania. *Pan Afr Med J*. 2015;20:196-202. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.196.4934>
9. Saville R, Constantine N, Cleghorn F, et al. Fourth-generation enzyme-linked immunosorbent assay for the simultaneous detection of human immunodeficiency virus antigen and antibody. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(7):2518-24. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.39.7.2518-2524.2001>
10. Yeom J, Jun G, Chang Y, et al. Evaluation of a new fourth generation enzyme-linked immunosorbent assay, the LG HIV Ag-Ab plus, with a combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Methods*. 2006;137(2): 292-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.07.002>
11. Wesolowski L, Delaney K, Hart C, et al. Performance of an alternative laboratory-based algorithm for diagnosis of HIV infection utilizing a third generation immunoassay, a rapid HIV-1/HIV-2 differentiation test and a DNA or RNA-based nucleic acid amplification test in persons with established HIV-1 infection and blood donors. *J Clin Virol*. 2011;52:S45-S49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.026>
12. Tagny CT, Mbanya D, Leballais L, et al. Reduction of the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus (HIV) infection by using an HIV antigen/antibody combination assay in blood donation screening in Cameroon. *Transfusion*. 2011;51(1):184-90. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02782.x>
13. Sommerfelt M, Ohlsson I, Flolid I, et al. A simple semi-rapid HIV-1&2 confirmatory immunoassay using magnetic particles. *J Virol Methods*. 2004;115(2):191-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2003.09.031>
14. Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.

15. Cardona J, Higuera L, Ríos Osorio L. Ejecución de revisiones sistemáticas y metanálisis. En: *Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada*. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia [internet]; 2016. pp. 25-40. 2016 [citado 2021, ene. 29]. Disponible en: <http://ediciones.ucc.edu.co/index.php/ucc/catalog/download/24/38/193-1>
16. Moher D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
17. Whiting P, Rutjes A, Westwood M, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
18. García F, Álvarez M, Bernal C, et al. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):297-307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.12.006>
19. Herrera A, García M, Bermúdez M. Anexo técnico 4. Circular 082 de 2011. Actualización de algoritmos para pruebas confirmatorias y complementarias (2019-06-14). Instituto Nacional de Salud [internet]. 2011 [citado 2021, ene. 29]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionSangre/NormatividadRelNalBancosSangro/Anexo%204%20Circular%20082%20de%202011.pdf>
20. Dogbe EE, Arthur F. Diagnostic accuracy of blood centers in the screening of blood donors for viral markers. *Pan Afr Med J*. 2015; 20:119. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.119.5263>
21. Ha J, Park Y, Kim H-S. Evaluation of clinical sensitivity and specificity of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus, and human immunodeficiency Virus-1 by cobas MPX: Detection of occult HBV infection in an HBV-endemic area. *J Clin Virol*. 2017;96:60-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.09.010>
22. Eller L, Eller M, Ouma B, et al. Large-Scale human immunodeficiency virus rapid test evaluation in a low-prevalence Ugandan blood bank population. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3281-5. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00894-07>
23. Lyamuya E, Aboud S, Urassa W, et al. Evaluation of simple rapid HIV assays and development of national rapid HIV test algorithms in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-19>
24. Tinguely C, Schild-Spycher T, Bahador Z, et al. Comparison of a conventional HIV 1/2 line immunoassay with a rapid confirmatory HIV 1/2 assay. *J Virol Methods*. 2014; 206:1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2014.05.010>
25. Seyoum E, Wolday D, Mekonen T, et al. Alternative Approach to Blood Screening Using the exavir Reverse Transcriptase Activity Assay. *Curr HIV Res*. 2005;3(4):371-6. doi: <https://doi.org/10.2174/157016205774370438>
26. Malm K, Von-Sydow M, Andersson S. Performance of three automated fourth-generation combined HIV antigen/antibody assays in large-scale screening of blood donors and clinical samples. *Transfus Med*. 2009;19(2):78-88. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2009.00907.x>
27. Maity S, Nandi S, Biswas S, et al. Performance and diagnostic usefulness of commercially available enzyme linked immunosorbent assay and rapid kits for detection of HIV, HBV and HCV in India. *Virol J*. 2012; 9(1): 290-9. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-290>
28. Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6(1):31-43. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-31>
29. Torres D, Sierra F, Beltrán OA. Cuando la evidencia evalúa pruebas diagnósticas... ¿Qué debemos saber, qué debemos hacer?. *Rev Colomb Gastroenterol* [internet]. 2004 [citado 2021, ene. 29]; 19(4):281-5. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572004000400010
30. Campo L, Gutiérrez L, Cardona J. Infección por Strongyloides stercoralis: metanálisis sobre evaluación de métodos diagnósticos convencionales (1980-2013). *Rev Esp Salud Pública*. 2014;88(5):581-600. doi: <https://doi.org/10.4321/s1135-57272014000500004>
31. Molina M, Ochoa C. Evaluación de la validez de las pruebas diagnósticas (III). Cocientes de probabilidades. *Evid Pediatr* [internet]. 2016 [citado 2021, ene. 29]; 12:69-71. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/7014/evaluacion-de-la-validez-de-las-pruebas-diagnosticas-iii-cocientes-de-probabilidades>
32. Bravo S, Cruz J. Estudios de exactitud diagnóstica: herramientas para su interpretación. *Rev Chil Radiol*. 2015;21(4):158-64. doi: <https://doi.org/10.4067/S0717-93082015000400007>
33. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infect*. 2012;29 (2):138-41. doi: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182012000200003>
34. Sudha T, Teja V, Gopal M, et al. Comparative evaluation of TRI-DOT Rapid HIV test with fourth-generation ELISA for the detection of human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(10):850-2. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01231.x>
35. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). 90-90-90 Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida [internet]. 2015 [citado 2020, feb. 3]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf
36. Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS publica nuevas directrices sobre el autoanálisis del VIH con motivo del Día Mundial del Sida [internet]. 2016 [citado 2020, feb. 3]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-11-2016-who-issues-new-guidance-on-hiv-self-testing-ahead-of-world-aids-day>
37. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH 2016-2021 Hacia el fin del sida [internet]. 2016 [citado 2020, feb. 3]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf?jsessionid=FA62BCA5D63DF9158BE8135556FBC52F?sequence=1>
38. Organización Panamericana de Salud (OPS). Servicios de detección del VIH [internet]. 2015 [citado 2020, feb. 3]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/servicios-deteccion-vih>

