



ORIGINAL

Validez de una prueba rápida dual para detección de VIH/sífilis en tres delegaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)



M.O. Coreño Juárez^{a,*}, L.R. López Ocaña^b,
J. Ordóñez Espinosa de los Monteros^c, V.M. Dorantes Nava^d y B. Ramírez Pérez^e

^a Coordinación de Atención Integral a la Salud en el Primer Nivel, Ciudad de México, Distrito Federal, México

^b Jefatura de Servicios Médicos, México Oriente, Naucalpan de Juárez, Estado de México, México

^c Jefatura de Servicios Médicos, México Oriente, Naucalpan de Juárez, Estado de México, México

^d Jefatura de Servicios Médicos, México Oriente, Ciudad Victoria, Tamaulipas, México

^e Hospital General de Zona/Medicina Familiar No. 1 Ciudad Victoria, Tamaulipas, México

Recibido el 21 de enero de 2015; aceptado el 19 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE
VIH;
Sífilis;
Tamizaje;
Sensibilidad;
Especificidad

Resumen A pesar de que existen muchas pruebas para realizar tamiz para la detección de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para sífilis, hasta el momento en nuestro país no se ha evaluado una prueba dual que permita disminuir las oportunidades perdidas para la detección de ambas enfermedades. El objetivo del estudio fue conocer la confiabilidad de una prueba rápida dual de tamiz para la detección de VIH y sífilis en población derechohabiente de tres delegaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se realizó un estudio epidemiológico que permitió conocer el valor diagnóstico de la prueba, a través de la determinación de sus valores de sensibilidad y especificidad, con la finalidad de evaluar su uso como prueba de tamizaje para la infección por el VIH/sida y para sífilis, con una tasa de detección similar a la de las pruebas convencionales utilizadas por separado.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ofelia.coreno@imss.gob.mx (M.O. Coreño).

KEYWORDS
HIV;
Syphilis;
Screening;
Sensitivity;
Specificity

Validity of a dual rapid screening test for the detection of HIV and syphilis in a population covered by the Mexican Social Security Institute (IMSS)

Abstract Although there are diverse screening tests for detecting infection by human immunodeficiency virus (HIV) or syphilis, a dual rapid screening test has not yet been evaluated in our country for detecting both infections.

The aim of the study was to determine the reliability of a dual rapid screening test for the detection of HIV and syphilis in a population covered by the Mexican Social Security Institute (IMSS) healthcare system. We performed an epidemiological study to obtain information about the diagnostic value (sensitivity and specificity) of a dual rapid screening test to assess its usefulness as a screening test for HIV/Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and syphilis infection, with a detection rate similar to that of conventional tests used separately.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los primeros casos de sida se diagnosticaron en 1981 en los Estados Unidos. En pocos meses se informaron casos en diferentes países, incluyendo México. En las tres décadas transcurridas desde entonces, se han infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) más de 65 millones de personas y han fallecido por esa causa más de 25 millones. Actualmente el VIH/sida provoca 3.1 millones de muertes anuales.

A mediados de los años ochenta del siglo pasado, esta pandemia se identificó como un riesgo para el desarrollo de los países más afectados y un peligro para la seguridad mundial. Por esta razón, la lucha contra el sida se integró a los Objetivos de Desarrollo del Milenio y ha sido un tema recurrente en la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), así como en todas las cumbres relacionadas con el desarrollo y la seguridad global.

En México, la incidencia del VIH/sida tuvo una progresión inicial relativamente lenta, pero después presentó una fase de crecimiento acelerada que alcanzó su máximo en 1999. Entre los años de 2000 y 2003 la incidencia de casos se mantuvo estable y empezó a descender a partir de 2004¹.

El sida es una pandemia que ha afectado a todos los países del mundo, es un término que se aplica a los estados más avanzados de la infección por VIH y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con este síndrome. Alrededor de 90% de las personas infectadas desconoce su estado serológico, por lo que realizar el diagnóstico en forma adecuada y oportuna es el primer paso para evitar la rápida progresión de la enfermedad en la persona infectada, disminuir la transmisión, así como para implementar el tratamiento y la atención integral de forma temprana².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que para el año 2012 existían en el mundo 35.3 millones de personas con VIH³. En el mismo año, el Programa Conjunto de Naciones Unidas para el VIH/sida (ONUSIDA) estimó para México una prevalencia de 0.2 por cada 100,000 habitantes entre 15 y 49 años de edad⁴. Por otro lado, el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/sida (CENSIDA) informó que

en el año 2013 se registraron 4,360 casos nuevos de infección por el VIH y 4,657 casos de sida⁵. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el periodo 2000 a 2012 se han registrado un total de 30,864 casos de VIH/sida⁶.

El virus se transmite de persona a persona por contacto sexual (heterosexual u homosexual) sin protección; por contacto de la piel excoriada o de las mucosas con líquidos corporales, como sangre, líquido cefalorraquídeo o semen; por el uso de agujas y jeringas contaminadas por el virus, entre ellas las que comparten los usuarios de drogas por vía intravenosa; por transfusión de sangre infectada o sus derivados, y por el trasplante de órganos y tejidos infectados por el VIH. Puede transmitirse de la madre al hijo (transmisión materno-infantil o vertical), de manera transplacentaria o durante el parto, así como mediante la lactancia materna⁷.

El tiempo que transcurre entre la infección y la aparición de los primeros síntomas se caracteriza por una activa replicación viral y, por lo tanto, la generación de anticuerpos específicos, lo que establece el periodo asintomático, que es la etapa ideal para la detección, previo al deterioro del sistema inmunológico e instauración de infecciones oportunistas. En este momento se requieren pruebas de tamizaje de alta sensibilidad para la pesquisa de individuos infectados que desconocen su estado serológico⁸.

El diagnóstico de infección por VIH se realiza mediante:

- 1. Pruebas de tamizaje.** Son altamente sensibles y en ocasiones pueden presentar resultados falsos positivos, por lo que requieren confirmación.
- 2. Pruebas confirmatorias.** Las pruebas confirmatorias están diseñadas para ofrecer una especificidad más alta que las pruebas de tamizaje.

La sífilis constituye un problema mundial⁹. Es causada por *Treponema pallidum* y clínicamente se caracteriza por episodios de enfermedad activa y lapsos de latencia: lesión primaria (chancro), erupción secundaria (piel y mucosas), largos períodos de latencia y lesiones tardías que pueden afectar a piel, huesos, vísceras, sistema nervioso central y sistema cardiovascular¹⁰.

El cuadro clásico es una erupción maculopapulosa simétrica en las palmas de manos y en las plantas de los pies. Se calcula que entre el 16% y el 30% de los individuos que tengan algún tipo de contacto sexual con enfermos con lesiones habitadas durante los períodos primario o secundario de la enfermedad se infectarán dentro de los 30 días posteriores al contacto. Un porcentaje menor de individuos podrá prolongar la incubación hasta los 90 días¹¹.

El mecanismo de transmisión es por contacto directo durante la relación sexual con los exudados infecciosos de lesiones tempranas húmedas, evidentes u ocultas, de la piel y las mucosas. La exposición casi siempre tiene lugar durante el acto sexual oral, anal o vaginal. La infección transplacentaria del feto se produce durante el embarazo. La sífilis puede transmitirse por transfusión de sangre, si el donante está en las fases iniciales⁷.

Actualmente, la OMS considera que cada año se producen aproximadamente 12 millones de casos nuevos de sífilis en todo el mundo. En tanto, la seroprevalencia de mujeres con VDRL positivo durante la gestación oscila entre el 0.02% y el 4.5% en países desarrollados, y entre el 3.0% y el 18.0% en países más pobres¹¹.

La prevalencia de sífilis en México es de 0.014 por cada 100,000 habitantes; sin embargo, esta enfermedad es considerada en la actualidad como una enfermedad reemergente entre los problemas de salud pública prioritarios. Las tasas de incidencia y de mortalidad por sífilis en México han tenido un descenso aparente, en contraste con el resultado de las encuestas nacionales seroepidemiológicas y de las tendencias mundiales, que indican un repunte de los casos nuevos y de los brotes epidémicos, principalmente entre los grupos de alto riesgo, por lo que es necesario investigar si la discrepancia estadística obedece al mal diagnóstico o al subregistro de los casos; por ello, conviene mejorar la calidad y la oportunidad de la identificación y notificación de los casos¹². En el IMSS, durante el periodo de 2000 a 2012 se registraron 4,709 casos⁶.

Existe información que indica subregistro de los casos infectados de sífilis en México desde hace varias décadas, y considerando que la sífilis es una de las infecciones transmitidas sexualmente (ITS) de más frecuente hallazgo, impacta negativamente en la planeación de acciones, monitoreo y evaluación de programas¹³.

El diagnóstico de sífilis se realiza mediante¹²:

- Campo oscuro de impronta de material obtenido de chancho.
- VDRL cuantitativa.
- Anticuerpos fluorescentes contra treponema (FTA ABS): pruebas treponémicas que se tornan reactivas aproximadamente al mismo tiempo que la VDRL y así se mantienen aunque se realice el tratamiento correcto y oportuno.

Respecto al tratamiento, la penicilina es el único antibiótico que no ha generado resistencia por parte de *T. pallidum* y permite una rápida resolución de la enfermedad. Una ampolleta semanal de 2'400,000 unidades por vía intramuscular en un total de tres dosis logra la cura completa para todos los casos de sífilis adquirida temprana sin compromiso del sistema nervioso central. En caso de enfermedad sífilítica temprana neurológica (asintomática, meningovascular o meníngea) la primera elección terapéutica recae en la peni-

cilina G sódica para conseguir los niveles treponemicidas necesarios¹¹.

Existe evidencia epidemiológica de una sinergia entre la infección por VIH y *T. pallidum*: la presencia de lesiones mucosas sífilíticas puede permitir el fácil acceso del VIH a la circulación sanguínea del hospedero (3 a 5 veces) y el déficit del sistema inmunitario producido por VIH puede disminuir la resistencia del hombre a *T. pallidum*, pudiendo ser responsable del crecimiento explosivo de la pandemia del VIH¹².

En general, las pruebas diagnósticas rápidas son altamente sensibles y específicas. La OMS comparó el desempeño de las pruebas rápidas para sífilis con un estándar de referencia combinado de pruebas treponémicas y encontró sensibilidades de 84.5% a 97.7% y especificidades de 92.8% a 98.0%¹⁴. La comparación de los resultados de las pruebas rápidas entre los pacientes de la clínica de enfermedades de transmisión sexual en los Estados Unidos demostró que las muestras por punción capilar son tan buenas como las muestras de sangre venosa para la detección. Se han producido avances notables en las pruebas de diagnóstico para la sífilis. Nuevas pruebas treponémicas rápidas son productivas en entornos no clínicos debido a su bajo costo, facilidad de uso y rendimiento. Los ensayos se utilizarán cada vez más debido a su automatización para el cribado de grandes volúmenes de pacientes¹⁴.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal y analítico, a partir de la selección de dos muestras de población derechohabiente del IMSS mayor de 18 años, de las delegaciones México Oriente, Tamaulipas y Veracruz Norte, atendida en el periodo de mayo a octubre de 2014. La captura de pacientes se llevó a cabo en:

1. Servicios de atención a individuos seropositivos al VIH en hospitales generales.
2. Consulta externa en unidades de primer nivel de atención (UMF).

Se tomó una muestra por conveniencia de 601 personas, la cual estuvo conformada por dos grupos de pacientes: el primero, constituido por 306 derechohabientes seropositivos al VIH, y el segundo formado por 295 derechohabientes que asistieron a la consulta externa en UMF. Todos los individuos incluidos en el estudio firmaron consentimiento bajo información.

Se les aplicó un cuestionario que contenía variables cuantitativas y cualitativas y se les tomó muestra de sangre capilar para la prueba rápida de detección dual de anticuerpos contra el VIH y la sífilis, así como 5 ml de sangre venosa para pruebas de ELISA para detección de anticuerpos contra el VIH, prueba de *Western blot* y FTA-ABS.

Los pacientes con pruebas positivas para sífilis recibieron tratamiento con penicilina benzatínica; los individuos detectados como seropositivos al VIH fueron derivados a los servicios especializados de atención para evaluación e ingreso a los mismos para su atención a largo plazo.

Se mantuvo la confidencialidad de datos de los participantes mediante códigos establecidos, y todo el personal de salud se sensibilizó respecto a la confidencialidad y la seguridad de los datos.

Resultados

Se analizaron 601 muestras (tabla 1):

- 306 seropositivos a VIH (16% mujeres y 84% hombres).
- 295 sanos (60.3% mujeres y 39.7% hombres).

El promedio de edad de los participantes fue de 38.5 años (intervalo de 18 a 84 años). El 38% de participantes fueron del sexo femenino y el 62%, masculino.

Respecto a la escolaridad, el 30% del total de los participantes tuvo una escolaridad básica, el 27% concluyó la preparatoria y el 29% contó con una licenciatura o un posgrado. El 35% de derechohabientes (DhS) y el 33% de los derechohabientes seropositivos al VIH (DhSVIH) habían cursado una escolaridad básica (primaria, secundaria) en tanto que el 60% y el 55%, respectivamente, tenía un nivel de escolaridad de más de 14 años de escuela formal.

Del total de participantes, un 45% tenía pareja estable al momento de la entrevista. El 68% de DhS declaró tener una pareja estable (unión libre y casado), mientras que entre los DhSVIH solo el 23% (tabla 2).

De las 305 muestras tomadas en hospital resultaron reactivas 298 (97.7%) y no reactivas 7 (2.3%), mientras que del total de muestras tomadas en las UMF, 3 (1%) fueron reactivas y 293 (99%) no reactivas.

Del total de las muestras tomadas en hospital, la infección por VIH se confirmó con *Western blot*, en tanto que del total de muestras tomadas en UMF solo se confirmó una infección por el VIH.

De las 601 muestras que fueron analizadas por la prueba rápida dual, 301 fueron reactivas para VIH (tabla 3), el *Western blot* fue positivo para VIH en 305, lo que mostró una sensibilidad del 97.7%. De las 300 muestras no reactivas, 295 se confirmaron como negativas, lo que determinó una especificidad del 99.3%. Con la prueba rápida dual solo se encontraron siete casos falsos negativos y dos falsos positivos. La prueba rápida dual tuvo un valor predictivo positivo de 99.3% y un valor predictivo negativo de 97.7%.

En el grupo de DhSVIH, la probabilidad de encontrar un resultado positivo con la prueba rápida dual fue 139 veces mayor que en los individuos en los que se ha descartado esta

Tabla 1 Distribución de participantes por delegación y estado serológico

Delegación	Derechohabiente sano (DhS)	Seropositivo a VIH (DhSVIH)
México Oriente	99 (33.6%)	103 (33.7%)
Tamaulipas	97 (32.9%)	102 (33.3%)
Veracruz Norte	99 (33.6%)	100 (33.0%)
Total	295	306

Tabla 2 Estado civil y estado serológico

Estado civil	DhS (%) n = 295	DhSVIH (%) n = 306
Soltero	24.1	55.2
Casado	51.2	13.7
Viudo	2	6.2
Unión libre	16.9	8.8
Divorciado	1.4	0.7
Separado	3.1	3.0
Sin dato	1.4	12.4

DhS: derechohabiente sano; DhSVIH: seropositivo a VIH.

enfermedad (razón de probabilidad positiva). Un resultado negativo fue 50 veces más frecuente en los DhS que entre aquellos en los que se confirmó la infección por el VIH (razón de probabilidad negativo).

Respecto a la detección de infección por *T. pallidum* mediante FTA-ABS, que es el estándar de referencia (tabla 4), se identificaron positivas 54 muestras y 545 fueron negativas; con estos valores se obtuvo una sensibilidad de la prueba rápida dual de 68.5% y una especificidad de 98.5%. Se encontraron 17 falsos negativos y 8 falsos positivos. El valor predictivo positivo de la prueba fue de 82.2% y el valor predictivo negativo fue de 96.9%.

Discusión

El estudio demostró la validez de la prueba rápida dual para VIH/sífilis como prueba de tamizaje, debido a su alta sensi-

Tabla 3 Resultados de la prueba rápida dual respecto a infección por VIH, por lugar de detección

Infección por VIH	Prueba rápida dual		Total
	Positiva	Negativa	
Lugar de detección			
Hospital	298	7	305
UMF	3	293	296
Total	301	300	601

UMF: unidad de primer nivel de atención.

Tabla 4 Resultados de la prueba rápida y FTA-ABS respecto a infección por *Treponema pallidum*

Infección por VIH	FTA-ABS		Total
	Positivo	Negativo	
Prueba rápida dual para detección de VIH y sífilis	Reactivo	37	45
	No reactivo	17	537
Total		54	599

bilidad y especificidad encontradas durante el estudio. La confiabilidad de la prueba es igual a las pruebas simples existentes en el mercado.

El valor predictivo positivo fue de 99.3%, lo que significa que la prueba detecta a los verdaderos enfermos; por otro lado, el valor predictivo negativo fue de 97.7%, que es el porcentaje de derechohabientes que la prueba detecta sin infección.

La aplicación de la prueba dual como prueba de tamizaje reduce las oportunidades perdidas en la población, ya que a través de una sola prueba se puede detectar alguna de las dos patologías para confirmación e inicio de tratamiento.

Se aconseja realizar una sola prueba de tamizaje en las poblaciones con una tasa de prevalencia superior a 10%; cuando la prevalencia es menor, se requiere un mínimo de dos pruebas diferentes para mayor fiabilidad. Para fines diagnósticos, se recomienda la estrategia de tres estudios en las personas asintomáticas que pertenecen a poblaciones con una tasa de prevalencia de infección por el VIH inferior a 10%, y una estrategia de dos estudios en poblaciones con una prevalencia mayor. De acuerdo a la recomendación de la OMS y a la NOM 010 SSA 02 2010 para la prevención y el control de la infección por el VIH, es factible sustituir un estudio de análisis inmunoenzimático si se utilizan dos pruebas rápidas, lo cual es altamente costo-efectivo^{7,8}.

La sinergia que tienen la infección por VIH y las ITS originan la reemergencia de enfermedades como la sífilis, la cual, en nuestro país, no se tiene la evidencia real de la magnitud del problema de salud pública a la que se enfrenta la población¹⁵. Las epidemias concentradas de VIH hablan de la persistencia de ciertas prácticas que aumentan el riesgo de contraer el virus entre las subpoblaciones más afectadas, de prácticas y conductas de riesgo que no son identificadas por el personal de salud y por el individuo mismo, como son:

- Hombres y mujeres que tienen vida sexual activa y que, independientemente de su preferencia sexual, realizan prácticas sexuales sin condón o barrera mecánica de protección.
- Hombres y mujeres que padecen alguna infección de transmisión sexual y realizan prácticas sexuales sin protección.
- Compañeros sexuales de personas con VIH/sida, personas que, a su vez, tienen varios compañeros sexuales.
- Transfundidos con sangre o hemoderivados que no hayan sido sometidos a la prueba de detección del VIH.
- Usuarios de drogas inyectables que comparten agujas o jeringas contaminadas.

La utilización de la prueba rápida de VIH/sífilis contribuye a cumplir con los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) para 2015: el ODM 4 "... reducir en dos terceras partes la tasa de mortalidad de los niños menores de 5 años"; el ODM 5 "... reducir la tasa de mortalidad materna en tres cuartas partes", y el ODM 6 "... reducir la propagación del VIH/sida"^{9,16}.

En el marco de la Iniciativa Regional la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el año 2009 la OPS/OMS y UNICEF lanzaron la Iniciativa Regional para la Eliminación de la Transmisión en apoyo a los países miembros de América Latina y del Caribe para avanzar en la meta de "Generaciones libres de VIH y Sífilis", en especial para la implementación de dispositivos de vigilancia centinela de estos padecimientos donde recomiendan la detección rápida para poder acceder a un tratamiento oportuno y de bajo costo de manera inmediata¹⁷.

La necesidad de ofrecer al paciente pruebas de diagnóstico serológico de VIH rápidas, cómodas y seguras, suficientemente sensibles y específicas, es el sustento para la implementación de estas pruebas en embarazadas y derechohabientes con factores de riesgo, ya que un falso negativo genera continuar con la cadena de transmisión y un falso positivo puede tener serias consecuencias para el individuo en la esfera psicológica y social.

Bibliografía

1. Córdoba JA, Ponce de León S, Valdespino JL, editores. 25 años de SIDA en México. Logros, desaciertos y retos. 2.^a ed. México, D.F.; Secretaría de Salud; 2009.
2. Tapia R, Sarti E, Kuri P. Infección de VIH/SIDA. En: Tapia R, editor. El manual de Salud Pública. Tomo 5. México: Editorial Intersistemas; 2004.
3. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA), Informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. "ONUSIDA/JC2502/1/S". Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/.../UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf
4. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA), Reporte Global de Progresos en la Respuesta al SIDA, 2012. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/hiv_full_report_2012.pdf
5. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. México, 2000-2012. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/boletin/intd_boletin.html
6. Instituto Mexicano del Seguro Social. Boletín Epidemiológico, 2000 a 2012. Disponible en: <http://11.33.41.38:90/portal/>

7. Heymann D. El control de las enfermedades transmisibles. 18.^a ed. (Publicación Científica y Técnica No. 613). Washington, DC: Oficina Panamericana de la Salud; 2005.
8. Manual de diagnóstico serológico de la infección por VIH. Programa de SIDA y Enfermedades de Transmisión Sexual de la Organización Panamericana de la Salud. Publicación número 42. 2010.
9. Eliminación mundial de la sífilis congénita: fundamentos y estrategias para la acción. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2008.
10. Turnes A. La sífilis en la medicina: 100 años del descubrimiento del *Treponema pallidum*. 2005. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/188824044/sifilis-pdf>
11. Bermejo L. Sífilis. El desafío permanente. Dermatol Argent. 2011;17:156-9.
12. Carrada T. Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. Rev Fac Med UNAM. 2003;46:176-82.
13. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica. México: SSa; 2012.
14. Seña AL. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: A Paradigm shift in syphilis screening for the 21st Century. Clin Infect Dis. 2010;51:700-8.
15. Wasserheit JN. Epidemiologic synergy: Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. Sex Trans Dis. 1992;9:61-77.
16. Organización Panamericana de la Salud. “Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe”. Washington, DC: OPS; 2009.
17. Recomendaciones técnicas para la elaboración de protocolos para estudios de prevalencia de sífilis y VIH en parturientas y/o puerperas. Organización Panamericana de la Salud. CLAP/SMR, 2011.