



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Astudillo, Osvaldo Germán; Bava, Amadeo Javier
Evaluación de la prueba rápida VIRAPID® Hidatidosis
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 52, núm. 3, 2018, pp. 355-360
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53568423011>

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

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

Evaluación de la prueba rápida VIRAPID® Hidatidosis

Evaluation of the VIRAPID® Hydatidosis rapid test

Avaliação do teste rápido VIRAPID® Hidatidose

► Osvaldo Germán Astudillo^{1a,b}, Amadeo Javier Bava^{2a}

¹ Especialista en Bioquímica Clínica en Parasitología.

² Doctor en Medicina.

^a Hospital de Enfermedades Infecciosas “Dr. Francisco Javier Muñiz”, Laboratorio de Parasitología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^b Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Parasitología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El diagnóstico presuntivo de la equinococosis quística (EQ) se basa en estudios clínicos e imagenológicos, en particular aquellos que aplican ultrasonido, en datos epidemiológicos, y se confirma con la serología específica. En las zonas endémicas rurales, donde los procedimientos imagenológicos no siempre se encuentran disponibles, al igual que la serología convencional debido a la falta de laboratorios suficientemente equipados, las pruebas de diagnóstico rápido (TDRs) pueden ser una herramienta de gran utilidad. Se evaluó aquí la precisión diagnóstica de VIRAPID® Hidatidosis (Vircell, España), comparado con dos métodos comerciales usados frecuentemente en este laboratorio, para el diagnóstico de la Hidatidosis: HIDATEST (Laboratorio Lemos, Argentina) y ELISA IgG *Echinococcus* (Vircell, España). El análisis se realizó sobre 224 muestras de igual número de pacientes; 48 (21,4%) pertenecían a pacientes con quistes probablemente hidatídicos, mientras que 10 (4,5%) a pacientes con quistes no parasitarios. Se agregaron a ellos, 166 (74,1%) muestras que resultaron previamente negativas en la casuística de este laboratorio. Para los tres métodos antes mencionados, la concordancia entre los resultados obtenidos fue evaluada por el estadístico *Kappa*, donde en todos los casos pudo apreciarse un grado de acuerdo casi excelente. La sensibilidad y especificidad de VIRAPID fueron de 94,1%, 98,9%, ELISA 90,6%, 99,4% e HIDATEST 96,0%, 96,2%, respectivamente. Los TDRs para hidatidosis pueden ser útiles en aquellos entornos con escasos recursos para establecer la certeza diagnóstica. La prueba VIRAPID® Hidatidosis demostró tener un muy buen rendimiento, aunque sería interesante evaluar la sensibilidad del *test* en presencia de quistes inactivos, lo cual, se supone podría plantear problemas para el diagnóstico.

Palabras clave: inmunocromatografía * hidatidosis * pruebas rápidas

Abstract

The presumptive diagnosis of cystic echinococcosis (EQ) is based on clinical and imaging studies, particularly those that apply Ultrasound, in epidemiological data, and is confirmed with specific serology. In rural endemic areas, where imaging procedures are not always available, as with conventional serology due to the lack of sufficiently equipped laboratories, rapid diagnostic tests (TDRs) can be a very useful tool. The diagnostic accuracy of VIRAPID® Hydatidosis (Vircell, Spain) was evaluated here, compared with two commercial methods frequently used in the Laboratory, for the diagnosis

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

of Hydatidosis: HDATEST (Laboratorio Lemos, Argentina) and ELISA IgG Echinococcus (Vircell, Spain). The analysis was performed on 224 samples from the same number of patients; 48 (21.44%) belonged to patients with probable hydatid cysts, while 10 (4.46%) belonged to patients with non-parasitic cysts. A total of 166 (74.10%) samples that were previously negative in the casuistry of our Laboratory were added. For the three methods mentioned above, the agreement between the results obtained was evaluated by the Kappa statistics, where in all the cases an almost excellent degree of agreement could be appreciated. The Sensitivity and Specificity of VIRAPID® was 94.12%, 98.88%, ELISA 90.57%, 99.44% and HDATEST 96.00%, 96.17%, respectively. TDRs for hydatidosis may be useful in settings with limited resources to establish diagnostic certainty. The VIRAPID® test showed a very good performance, although it would be interesting to evaluate the sensitivity of the test in the presence of inactive cysts, which can pose problems for the diagnosis.

Keywords: immunochromatography * hydatidosis * Rapid test

Resumo

O diagnóstico presuntivo de equinococose cística (EQ) baseia em estudos clínicos e de imagem, em particular aqueles que aplicam ultrassom, em dados epidemiológicos, e é confirmado com a sorologia específica. Em áreas endêmicas rurais, onde os procedimentos de imagens nem sempre estão disponíveis, como acontece com a sorologia convencional devido à falta de laboratórios suficientemente equipados, os testes de diagnóstico rápido (TDRs) podem ser uma ferramenta de grande utilidade. A precisão do diagnóstico de VIRapid® hidatidose (Vircell, Espanha) foi avaliada aqui, em comparação com dois métodos comerciais frequentemente usados neste laboratório, para o diagnóstico de Hidatidose: HDATEST (Laboratório Lemos, Argentina) e ELISA IgG Echinococcus (Vircell, Espanha). A análise foi realizada em 224 amostras do mesmo número de pacientes; 48 (21,4%) pertenciam a pacientes com cistos provavelmente hidatídicos, enquanto 10 (4,5%) pertenciam a pacientes com cistos não parasitários. Adicionaram-se a eles 166 (74,1%) amostras que resultaram previamente negativas na casuística desse Laboratório. Para os três métodos citados acima, a concordância entre os resultados obtidos foi avaliada pela estatística Kappa, onde em todos os casos um grau de concordância quase excelente pôde ser apreciado. Sensibilidade e especificidade de VIRapid® foi de 94,1%, 98,9%, ELISA 90,6%, 99,4% e HDATEST, 96,0% e 92,6%, respectivamente. Os TDRs para hidatidose podem ser úteis em ambientes com recursos limitados para estabelecer a certeza diagnóstica. O teste VIRAPID® Hidatidose mostrou ter desempenho muito bom, apesar de que seria interessante avaliar a sensibilidade do teste em presença de cistos inativos, o que se supõe pode causar problemas para o diagnóstico.

Palavras-chave: imunocromatografia * hidatidose * Testes rápidos

Introducción

La equinococosis quística (EQ) es una enfermedad crónica, clínicamente compleja. El espectro de las manifestaciones clínicas oscila entre casos asintomáticos y graves, incluso con condiciones de riesgo para la vida(1).

La hidatidosis es una zoonosis parasitaria causada por la fase larvaria de la *Taenia* del perro: *Echinococcus granulosus*. Este parásito es transmitido por los cánidos, hospedadores que albergan en el intestino su estadio adulto, y por el ganado, particularmente ovino, los que actúan como hospedadores intermediarios.

En este último, la fase larvaria se desarrolla como un quiste expansivo lleno de líquido, que a su vez puede infectar al hospedador definitivo, que se alimenta con los órganos que contienen los quistes. En el ciclo biológico de *Echinococcus granulosus*, los seres humanos se comportan como hospedadores intermediarios accidentales, en los cuales los quistes se localizan principalmente

en el hígado, y luego, en orden de frecuencia, en los pulmones y otros órganos.

La infección es frecuente, especialmente en las zonas rurales ganaderas, como las que rodean el Mar Mediterráneo, el Este de Europa, África del Norte y del Este, América del Sur, Asia Central, China y Australia.

Estimaciones recientes indican que existen cerca de 1,2 millones de personas afectadas en todo el mundo, con 5.000 casos nuevos por año y una tasa de letalidad promedio del 2,9%, con una pérdida de 2.190 millones de dólares en la producción animal(1) (2).

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante largos años, o incluso décadas, y muchas veces son diagnosticados accidentalmente. El diagnóstico presuntivo de la EQ humana se basa principalmente en procedimientos clínicos e imagenológicos. Entre estos últimos, el ultrasonido es la técnica de elección para el diagnóstico de la localización abdominal (3-5).

La serología debe complementar el diagnóstico basado en imágenes cuando el mismo presenta dudas,

aunque existen pruebas serológicas actualmente disponibles que carecen de estandarización y presentan una sensibilidad y especificidad insatisfactorias (6) (7).

En las zonas endémicas rurales desatendidas, el diagnóstico de EQ plantea problemas importantes como experiencia en el diagnóstico y manejo de EQ que suele ser escaso y/o difícil. Las técnicas de serología no están disponibles o no son fiables debido a la falta de equipamiento.

Estas condiciones pueden no sólo causar subdiagnóstico de EQ en pacientes que requieren tratamiento, sino que también resultan en un diagnóstico diferencial pobre y tratamientos innecesarios o inapropiados.

El uso de TDRs puede ser particularmente útil en situaciones donde los recursos de laboratorio son pobres, y en el contexto de la EQ pueden ser adecuados para complementar los estudios imagenológicos.

El presente estudio midió el rendimiento como prueba de diagnóstico y la reproducibilidad de una prueba rápida, disponible comercialmente, para el diagnóstico de EQ, y la comparó con otras dos pruebas comerciales: ELISA y HAI, utilizadas habitualmente en el laboratorio de diagnóstico parasitológico.

Los resultados obtenidos revelan que el VIRAPID® Hidatidosis (Viricell, España) tiene un rendimiento comparable con la prueba ELISA en el diagnóstico de EQ, que, de confirmarse en una cohorte más amplia, apoyarían su empleo en reemplazo de las técnicas convencionales.

Materiales y Métodos

El presente estudio, llevado a cabo en el Laboratorio de Parasitología del Hospital de Enfermedades

Infecciosas “Francisco Javier Muñiz” de la ciudad de Buenos Aires, incluyó 48 sueros almacenados a -20 °C.

Los mismos pertenecían a pacientes portadores de quistes hepáticos (n=26), pulmonares (n=18), pélvico (n=1) y óseo (n=1), así como dos calcificados, localizados en hígado y hueso. Igualmente se incluyeron en el estudio, sueros pertenecientes a pacientes portadores de quistes de etiología no parasitaria.

Pruebas de diagnóstico

Los sueros seleccionados se analizaron utilizando los siguientes métodos comercialmente disponibles: VIRAPID® Hidatidosis (basado en el antígeno purificado B y Antígeno 5; Viricell, Salamanca, España), HIDATEST (basado en hematófagos de carnero sensibilizados con antígeno obtenido a partir del líquido hidatídico; Laboratorio Lemos, Argentina) y ELISA IgG *Echinococcus* (basado en placa sensibilizada con un antígeno de fluido hidatídico de origen ovino; Viricell, Salamanca, España), en todos los casos, siguiendo las instrucciones de los fabricantes.

Para la prueba de ELISA se midió la densidad óptica (DO) y se utilizó para calcular e interpretar los resultados, la relación de positividad (RP), según las instrucciones del fabricante. Los resultados obtenidos se consideraron positivos para una $RP > 1,1$, negativos para una $RP < 0,9$, y la línea de indeterminados para un RP entre 0,9 y 1,1.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se vio limitado por la falta de información disponible en el laboratorio. Con un n de 224 sujetos, el margen de error fue 4,8%. [<http://www.med.unne.edu.ar/biblioteca/calculos/calculadora.htm>] (Tabla I).

Tabla I. Cálculo del tamaño de la muestra.

¿Qué porcentaje de error quiere aceptar? 5% es lo más común	5%	Es el monto de error que usted puede tolerar. Una manera de verlo es pensar en las encuestas de opinión. Este porcentaje se refiere al margen de error que el resultado que obtenga debería tener, mientras más bajo por cierto es mejor y más exacto.
¿Qué nivel de confianza desea? Las elecciones comunes son 90%, 95% o 99%	95%	El nivel de confianza es el monto de incertidumbre que usted está dispuesto a tolerar. Por lo tanto mientras mayor sea el nivel de certeza más alto deberá ser este número, por ejemplo 99%, y por tanto más alta será la muestra requerida.
¿Cuál es el tamaño de la población? Si no lo sabe use 20.000	480	¿Cuál es la población a la que desea testear? El tamaño de la muestra no se altera significativamente para poblaciones mayores de 20.000.
¿Cuál es la distribución de las respuestas? La elección más conservadora es 50%.	50%	Este es un término estadístico un poco más sofisticado. Si no lo conoce use siempre 50%, que es el que provee una muestra más exacta.
La muestra recomendada es de	214	Este es el monto mínimo de personas a testear para obtener una muestra con el nivel de confianza deseada y el nivel de error deseado. Abajo se entregan escenarios alternativos para su comparación.

Escenarios alternativos para su muestra							
Con una muestra de	100	224	300	Con un nivel de confianza de	90	95	99
Su margen de error sería	8,73%	4,79%	3,47%	Su muestra debería ser de	174	214	279

La prueba de referencia fue la prueba de ELISA y las variables cualitativas fueron resumidas como recuentos y porcentajes, y las diferencias se analizaron con la prueba de *Chi* cuadrado, $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para cada prueba se calcularon los valores de especificidad y sensibilidad. El desempeño del TDR se comparó con los de la prueba ELISA y HAI usando McNemar y la prueba *t* según sea apropiado, y los resultados se evaluaron utilizando el coeficiente de correlación *Kappa* de Cohen.

Resultados

En el presente estudio se incluyeron 225 sueros, y se utilizaron 224, los cuales fueron estudiados por las 3 técnicas serológicas antes mencionadas; 48 (21,4%) pertenecían a pacientes con quistes probablemente hidatídicos, mientras que 10 (4,5%) a pacientes con quistes no parasitarios. Se agregaron a ellos, 166 (74,1%) muestras que resultaron previamente negativas en la

casuística del Laboratorio. De los 48 pacientes con EQ, 11 (22,3%) habían recibido tratamiento médico con Albendazol, antes de la toma de la muestra.

Solo en un caso, VIRAPID Hidatidosis dio un resultado no válido (ausencia de la banda de control) y quedó excluido del análisis.

La sensibilidad general de las pruebas, especificidad y correlación de los resultados entre ellos, revelaron la buena performance de cada uno de los equipos (Tabla II) (Tabla III). El rendimiento de VIRAPID Hidatidosis no produjo resultados estadísticamente diferentes de aquellos obtenidos con las pruebas de ELISA y HAI.

Cuando se analizó la sensibilidad y especificidad de las pruebas dentro de los grupos (EQ, negativas y quistes no parasitarios), se encontró que, en el caso de los quistes calcificados, el diagnóstico de hidatidosis con VIRAPID Hidatidosis no fue posible.

La HAI demostró ser menos específica (mostró mayor cantidad de resultados falso positivos) cuando se aplicó en muestras de pacientes con quistes no parasitarios y muestras negativas (Tabla III).

Tabla II. Nivel de correlación de los resultados entre los métodos evaluados.

		ELISA		Kappa = 0,9216	95% intervalo de confianza
		Pos	Neg		
HAI	Pos	46	4	50	
	Neg	2	172	174	
		48	176	224	

		IC		Kappa = 0,9216	95% intervalo de confianza
		Pos	Neg		
HAI	Pos	46	4	50	
	Neg	2	172	174	
		48	176	224	

		ELISA		Kappa = 0,9731	95% intervalo de confianza
		Pos	Neg		
IC	Pos	46	4	50	
	Neg	2	176	174	
		48	176	224	

<i>kappa</i>	Grado de acuerdo
< 0,00	sin acuerdo
>0,00 - 0,20	insignificante
0,21 - 0,40	discreto
>0,41 - 0,60	moderado
0,61 - 0,80	sustancial
0,81 - 1,00	casi perfecto

Landis y Koch. Escala de valoración del índice *kappa*.

Tabla III. Comparación de la performance diagnóstica obtenida para cada método.

	SEN %	ESP %	VPP %	VPN %	FP	FN
ELISA	90,6	99,4	98,0	97,2	1	5
HAI	96,0	96,2	87,3	98,9	7	2
IC	94,1	98,9	96,0	98,3	2	3

Discusión y Conclusiones

En las zonas rurales, donde la EQ es más prevalente y los sistemas de salud son de difícil acceso, la disponibilidad de TDRs aplicados al diagnóstico de lesiones sugestivas de hidatidosis podría mostrarse muy útil.

Varios informes describieron el desempeño de varios equipos de diagnóstico de la EQ; no obstante, existen pocos estudios que hayan evaluado y comparado la exactitud de las pruebas comercialmente disponibles (8) (9).

Feng *et al*, utilizando VIRAPID Hidatidosis, informó una sensibilidad y especificidad de 74%, 96% respectivamente. En la presente serie, la prueba VIRAPID Hidatidosis dio resultados claramente superiores.

Es probable que el desempeño diferente, sea en parte debido a la diferencia en las variables incluidas dentro del estudio, como el tipo de quiste y su ubicación, que como se sabe pueden afectar los resultados de la serología.

En este laboratorio, la prueba de VIRAPID® Hidatidosis demostró una buena precisión diagnóstica, aunque no superó desde el punto de vista estadístico los resultados obtenidos con el ELISA. Por el contrario, en comparación con la prueba ELISA, la prueba HAI mostró menos especificidad en el diagnóstico de la EQ.

Estos resultados están en línea con la literatura, que informa una mejor sensibilidad general para las pruebas basadas en antígenos nativos y una mejor especificidad para aquellas basadas en antígenos recombinantes (6) (7) (10) (11).

Para concluir, los resultados aquí expuestos demuestran que los TDRs tienen un desempeño comparable, en general, con la técnica de ELISA en el diagnóstico de hidatidosis hepática y los resultados obtenidos apoyan su empleo para certificar el diagnóstico por ultrasonido en casos dudosos.

No obstante, todas las pruebas serológicas son poco sensibles en presencia de quistes inactivos, los cuales pueden plantear considerables problemas de diagnóstico diferencial.

AGRADECIMIENTOS

A las técnicas de laboratorio de la Sección Parasitología del Hospital Muñiz, Alejandra Ambrogio y Karina Funes, por su desinteresada colaboración en la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses con respecto a los resultados de esta investigación.

CORRESPONDENCIA

Lic. OSVALDO GERMÁN ASTUDILLO

Sección Parasitología del Hospital de Enfermedades

Infecciosas "Dr. Francisco Javier Muñiz"

Uspallata 2272

1282 - CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina

E-mail: astudillogerman@yahoo.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Pavletic CF, Larrieu E, Guarnera EA, Casas N, Irabedra P, Ferreira C, *et al*. Cystic echinococcosis in South America: a call for action. *Rev Panam Salud Publica* 2017 Aug 21; 41: e42.
2. Craig PS, Budke CM, Schantz P, Li T, Qiu J, Yang Y, *et al*. Human Echinococcosis: A neglected disease? *Trop Med Health* 2007; 35 (4): 283–92.
3. Stojkovic M, Rosenberger K, Kauczor HU, Junghanss T, Hosch W. Diagnosing and staging of cystic echinococcosis: how do CT and MRI perform in comparison to ultrasound. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6 (10): e1880.
4. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the W-I. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114 (1): 1–16.
5. WHO. IWGE. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003; 85 (2): 253–61.
6. Carmena D, Benito A, Eraso E. Antigens for the immunodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection: An update. *Acta Trop* 2006; 98 (1): 74–86.
7. Manzano-Román R, Sánchez-Ovejero C, Hernández-González A, Casulli A, Siles-Lucas M. Serological diagnosis and follow-up of human cystic echinococcosis: A new hope for the future? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 428205.
8. Al-Sherbiny MM, Farrag AA, Fayad MH, Makled MK, Tawfeek GM, Ali NM. Application and assessment of a dipstick assay in the diagnosis of hydatidosis and trichinosis. *Parasitol Res* 2004; 93 (2): 87–95.
9. Wang JY, Gao CH, Steverding D, Wang X, Shi F, Yang YT. Differential diagnosis of cystic and alveolar echinococcosis using an immunochromatographic test based on the detection of specific antibodies. *Parasitol Res* 2013; 112 (10): 3627–33.
10. Hernández-González A, Santivanez S, García HH, Rodríguez S, Muñoz S, Ramos G, *et al*. Improved serodiagnosis of cystic echinococcosis using the new recom-

- binant 2B2t antigen. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6 (7): e1714.
11. Chen X, Chen X, Lu X, Feng X, Wen H. The production and comparative evaluation of native and recombinant antigens for the fast serodiagnosis of cystic echinococcosis with dot immunogold filtration assay. Parasite Immunol 2015; 37 (1): 10–5.
 12. Olut AI, Erguven S, Emri S, Ozunlu H, Akay H. Diagnostic value of a dot immunobinding assay for human pulmonary hydatidosis. Korean J Parasitol 2005; 43 (1): 15–8.
 13. Tamer GS, Dundar D, Uzuner H, Baydemir C. Evaluation of immunochromatographic test for the detection of antibodies against *Echinococcus granulosus*. Med Sci Monit 2015; 21: 1219–22.
 14. Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F, Mariconti M, Filice C, Bruno A, *et al.* Long-term sonographic and serological follow-up of inactive echinococcal cysts of the liver: hints for a “watch-and-wait” approach. PLoS Negl Trop Dis 2014; 8 (8): e3057.
 15. Rinaldi F, De Silvestri A, Tamarozzi F, Cattaneo F, Lissandrini R, Brunetti E. Medical treatment versus “Watch and Wait” in the clinical management of CE3b echinococcal cysts of the liver. BMC Infect Dis 2014; 14: 492.
 16. Santivanez SJ, Rodriguez ML, Rodriguez S, Sako Y, Nkouawa A, Kobayashi Y, *et al.* Evaluation of a new immunochromatographic test using recombinant antigen b8/1 for diagnosis of cystic echinococcosis. J Clin Microbiol 2015; 53 (12): 3859–63.
 17. Ahn CS, Han X, Bae YA, Ma X, Kim JT, Cai H, *et al.* Alteration of immunoproteome profile of *Echinococcus granulosus* hydatid fluid with progression of cystic echinococcosis. Parasit Vectors 2015; 8: 10.
 18. Lissandrini R, Tamarozzi F, Piccoli L, Tinelli C, De Silvestri A, Mariconti M, *et al.* Factors Influencing the Serological Response in Hepatic *Echinococcus granulosus* Infection. Am J Trop Med Hyg 2016; 94 (1): 166–71.

Recibido: 2 de octubre de 2017

Aceptado: 14 de junio de 2018