



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Carmona-Fonseca, Jaime; Franco Gallego, Alexander; Arango Flórez, Eliana; Agudelo García, Olga  
María; Maestre Buitrago, Amanda  
Now ICT malaria Pf/Pv® frente a microscopía (gota gruesa-extendido) para diagnóstico de malaria en  
Urabá (Colombia)  
Iatreia, vol. 23, núm. 2, junio, 2010, pp. 137-145  
Universidad de Antioquia  
Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180519015005>

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

redalyc.org

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

# Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup> frente a microscopía (gota gruesa-extendido) para diagnóstico de malaria en Urabá (Colombia)

Jaime Carmona-Fonseca<sup>1</sup>, Alexander Franco Gallego, Eliana Arango Flórez<sup>1</sup>, Olga María Agudelo García<sup>1</sup>, Amanda Maestre Buitrago<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Problema:** solo conocemos tres informes para Colombia de la prueba diagnóstica de malaria Now ICT Malaria Pf/Pv<sup>®</sup> (NowICT); esos estudios tuvieron resultados de sensibilidad y especificidad muy diferentes.

**Objetivo:** evaluar la capacidad diagnóstica de NowICT frente a la gota gruesa para el diagnóstico de infección plasmodial en sangres periférica materna, del cordón umbilical y placentaria.

**Metodología:** diseño paralelo y enmascarado para evaluación de una prueba diagnóstica. El tamaño de la muestra se calculó con parámetros epidemiológicos y estadísticos y fue de 131 muestras de sangre periférica materna; también se examinaron sendas muestras de sangre placentaria y de cordón umbilical.

**Resultados:** se evaluaron en total 386 muestras. La sensibilidad de NowICT para *P. vivax* no alcanzó 70% en ninguna de las fuentes (madre, placenta, cordón). La especificidad mínima fue de 99%. Los valores para *P. falciparum* no se calcularon porque los casos fueron pocos.

**Conclusión:** Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup> no es una herramienta diagnóstica útil en Colombia porque su sensibilidad para *P. vivax* es muy deficiente y en el país esta especie es la que predomina en la generación de malaria en humanos. Esta interpretación concuerda con las conclusiones generales de la OMS sobre el estado de desarrollo de las pruebas diagnósticas rápidas para malaria.

## Palabras clave

Colombia, Diagnóstico, Inmunoquímica, Malaria, Microscopía, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*

## SUMMARY

### Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup> versus microscopy (thick-smear, thin smear) for diagnosis of malaria in Urabá (Colombia)

**Problem:** To date, there are only three reports from Colombia about the malaria diagnostic test Now ICT Malaria Pf / Pv<sup>®</sup> (NowICT). The results from these studies showed major differences in sensitivity and specificity.

<sup>1</sup> Grupo Salud y Comunidad, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D 62-29, Medellín, Colombia. Teléfono 219 60 24  
Correspondencia: jaimecarmonaf@hotmail.com

Recibido: agosto 24 de 2009  
Aceptado: febrero 11 de 2010

**Objective:** To evaluate the diagnostic performance of NowICT compared to thick smear for the diagnosis of Plasmodium infection in matched blood samples from mothers (maternal peripheral blood), umbilical cord and placenta.

**Methods:** We used a closed (blinded/masked) and parallel design for the evaluation of a diagnostic test. The sample size was calculated with statistical and epidemiological parameters; this consisted of 131 thick smears from maternal peripheral blood. Blood samples from placenta and umbilical cord were also studied (386 samples tested in total).

**Results:** The sensitivity of Now ICT for detection of *P. vivax* was below 70% in any of the samples (maternal blood, placental blood or cord blood). The specificity was greater than 99%. Values for *P. falciparum* infection were not calculated since too few cases were detected. **Conclusions:** Now ICT Malaria Pf / Pv<sup>®</sup> is not a useful diagnostic tool in Colombia since the sensitivity for the most frequent species in the country, *P. vivax*, is poor. This interpretation is consistent with the WHO's general conclusions about the state of development of rapid diagnostic tests for malaria.

## Key words

Colombia, Diagnosis, Immunochemistry, Malaria, Microscopy, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*

## INTRODUCCIÓN

La microscopía de luz (ML), que comprende la gota gruesa y el extendido de sangre periférica, es la prueba estándar para el diagnóstico de malaria en los países endémicos, siendo de gran utilidad para diagnosticar la especie de *Plasmodium* (con el extendido) y cuantificar la parasitemia (con la gota gruesa). Aunque la ML tiene limitaciones, sus ventajas son tan grandes frente a las restricciones técnicas y operativo-económicas de las otras pruebas, que mantiene su superioridad, porque, además, posee alta capacidad para el diagnóstico de la malaria comparada con las pruebas de mayor sensibilidad y especificidad, que son las que amplifican ácidos nucleicos parasitarios (amplificación en cadena de la polimerasa [PCR, del inglés: *polymerase chain reaction*]).<sup>1-3</sup>

Cuando se sospecha infección plasmodial es fundamental establecer, en primer lugar, si hay o no *Plasmodium* en la

muestra examinada;<sup>3</sup> en segundo lugar, la especie de *Plasmodium* presente;<sup>1</sup> en tercer lugar, el recuento de los parásitos,<sup>4</sup> pues la cantidad de parásitos maláricos en la sangre humana es un indicador útil de la gravedad de la infección;<sup>4</sup> la parasitemia de una diez milésima por ciento (0,0001%) corresponde a 5 parásitos/ $\mu$ L (umbral de detección de la ML), y en América las parasitemias están usualmente muy por debajo de 0,2% (10.000 parásitos/ $\mu$ L). En Colombia, por ejemplo, el promedio de parasitemia es de 6.000 parásitos asexuales/ $\mu$ L en malaria por *P. vivax*<sup>5</sup> y de 7.700 parásitos asexuales/ $\mu$ L en paludismo por *P. falciparum*.<sup>6</sup> Un cuarto paso de importancia en este proceso diagnóstico es identificar las formas o estadios parasitarios presentes en la sangre,<sup>1</sup> y finalmente, para los casos que resultaron positivos, hacer controles de parasitemia al menos a las 24 horas de finalizado el tratamiento, el cual, basado en el suministro de esquizotomicidas sanguíneos, dura usualmente tres días.<sup>7</sup>

Estos cinco objetivos se logran usualmente con la ML, aunque su capacidad diagnóstica es menor cuando la parasitemia es “baja”,<sup>1-3</sup> expresión sobre la que no hay consenso<sup>1-3</sup>, pues mientras para unos corresponde a menos de 1.000 parásitos/ $\mu$ L, para otros, a menos de 500 o menos de 200.

De los cinco puntos enunciados para los cuales la ML ha demostrado su eficiencia, incluso en trabajos de campo, las pruebas de diagnóstico rápido de malaria (PDRM) identifican la presencia de *Plasmodium*, pero no todas identifican la especie plasmodial y ninguna cuantifica la magnitud de la parasitemia; se ha reportado sin embargo que el nivel de pLDH de *Plasmodium* es proporcional a ella<sup>8</sup> y en el caso de malaria por *P. falciparum*, cuando se usan diluciones de plasma > 1:16 parásitos (que corresponden a una carga de 0,1% de parasitemia) se correlaciona significativamente con el nivel sanguíneo de PfHRP2.<sup>9</sup> Las PDRM tampoco diferencian el estadio parasitario, situación que en presencia solo de gametocitos se presta para el diagnóstico falso positivo de enfermedad, y no sirven para vigilar la respuesta terapéutica debido a que los antígenos plasmodiales pueden persistir más de 37 días después de terminado un tratamiento eficaz para la enfermedad.<sup>10</sup> Poco parece haber cambiado en el conocimiento de este tema luego de las revisiones efectuadas por Hanscheid en 1999, cuando hizo una comparación entre las PDRM y la ML,<sup>4</sup> y la efectuada por Villegas y col. en 2006<sup>8</sup> con motivo de la

reunión celebrada en Venezuela para definir un consenso sobre la malaria.

En Colombia se han hecho varios estudios sobre el desempeño en campo de las PDRM, de los cuales, hasta octubre de 2009, se conocen ocho informes sobre la evaluación de diferentes pruebas contra la ML (uno evaluó una prueba con HRP2 de "primera generación" [Parasight F<sup>®</sup>],<sup>11</sup> dos evaluaron una prueba con HRP2 de "segunda generación" [Now ICT Malaria<sup>®</sup>],<sup>12-13</sup> cuatro evaluaron una prueba con pLDH [Optima<sup>®</sup>],<sup>14-17</sup> y otro evaluó Now ICT Malaria y Optima<sup>®</sup>). En Colombia, como en el resto de Sur América, *P. vivax* tiene una frecuencia predominante de alrededor de 65% de los casos de malaria, y el desempeño de la ML es claramente superior al de las PDRM, no solo en cuanto a la capacidad diagnóstica técnica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.), sino en cuanto a las características operativas y económicas. Se han señalado problemas de fondo con la forma de analizar los datos en varios de estos trabajos, tanto nacionales como extranjeros,<sup>15</sup> problemas que afectan la validez de los resultados y que persisten en trabajos posteriores a la publicación del referido informe.

En este contexto, evaluamos la capacidad técnica de la PDRM conocida como Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup>, comparándola con la ML en su desempeño para el diagnóstico de la infección plasmodial, utilizando muestras de sangre periférica (en las madres), de la placenta y del cordón umbilical.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sitio del estudio

El estudio se hizo en los municipios de Necoclí, Turbo y Carepa, ubicados en la región de Urabá en el departamento de Antioquia (Colombia), zona endémica de paludismo cuya situación epidemiológica ha sido descrita en otros informes.<sup>19-20</sup>

Según la información disponible en la Dirección Seccional de Salud de Antioquia sobre el índice parasitario anual (IPA) por mil expuestos para el periodo comprendido entre los años 2000 y 2004, se presentaron variaciones extremas que van entre 66 por mil en el año 2002 y 30 por mil en el año 2004; En esta región coexisten *P. vivax* y *P. falciparum*, responsables de 65-70% y 30-35% de los casos, respectivamente.<sup>19-20</sup>

### Clase de estudio y diseño de la muestra

Se usó un diseño paralelo y enmascarado para evaluación de una prueba diagnóstica; para el efecto se examinaron mujeres gestantes, independientemente de la presencia de síndrome febril agudo compatible con paludismo, que se captaron en los servicios de obstetricia de los hospitales locales en el momento del parto, y cuyos rasgos generales ya se describieron en otro informe,<sup>21</sup> señalando que comparten con la población general de expuestos a malaria las características para ser examinadas con ML y Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup>, comparten el mismo ambiente, son afectadas por las mismas especies de *Plasmodium* y acceden en iguales condiciones que la población general del lugar a los mismos servicios médicos. Si bien las mujeres gestantes tienen mayor posibilidad de presentar parasitemia alta dada la relativa modulación inmunitaria supresora del embarazo, dicha condición favorecería por igual el desempeño de las de las pruebas comparadas (ML y Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup>). Para efectos del estudio se consideró entonces que las gestantes estudiadas constituyen una muestra adecuada de la población general de sujetos posiblemente afectados por malaria.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la propuesta que para evaluación de pruebas diagnósticas hicieran García *et al*,<sup>22</sup> decidiendo hacer el cálculo con base en una probable sensibilidad de Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup> de 90% (85 a 95%), con lo cual se obtuvo un tamaño muestral de  $n = 144$ , en lugar de calcularla con base en una sensibilidad de 95% (90 a 100%), con la cual el tamaño de la muestra hubiera sido mucho menor ( $n = 76$ ). Según el criterio del *TDR-Diagnostics-Evaluation-Expert-Panel*,<sup>23</sup> si se espera que la prueba nueva (Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup>) tenga una sensibilidad de 95% comparada con la ML y que 10% de las 144 mujeres de la muestra antes descrita resulten con malaria (según la ML), o sea 14 mujeres, se puede esperar un intervalo de confianza de 95% (IC95%) para Now ICT de 83 a 100%, con base en esa sensibilidad esperada de 95%, el cual es bastante aceptable; la frecuencia de malaria de 10% esperada en el embarazo fue la hallada previamente en Urabá.<sup>23</sup> Utilizando este dato para estimar cuántas gestantes resultarían con malaria en el momento del parto, aplicando la ML, se tendría  $n = 133$ , en función de la frecuencia referida de 10% y de una población gestantes captadas de 2.350, un error de muestreo = 0,05 y un error alfa (nivel de significación) de 0,05.<sup>24</sup> En estas condiciones,

los tamaños muestrales 133 y 144 resultaron muy similares, y se decidió trabajar con el mayor. También se obtuvieron sendas muestras de sangre placentaria y de sangre de cordón umbilical, para un gran total planificado de 393 muestras.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Residir en la zona de estudio, no tener enfermedad general grave, aceptar la participación, firmar el consentimiento informado, tener el parto en el hospital. El criterio de exclusión fue el retiro voluntario del consentimiento informado.

## DIAGNÓSTICO POR MICROSCOPIA (ML)

El diagnóstico de malaria se hizo por medio de la gota gruesa y el extendido delgado, tratados con las coloraciones de Field y Giemsa, respectivamente. La gota gruesa fue observada con el objetivo de 100X y aceite de inmersión. La parasitemia se calculó con una constante de 8.000 leucocitos/ $\mu$ L, y los resultados fueron expresados en parásitos/ $\mu$ L de sangre.<sup>1</sup> Se revisó la totalidad de la placa para declararla como negativa.

La muestra del cordón para la ML se tomó inmediatamente después de seccionarlo y ligar el muñón en el neonato; para la ML de muestra de la placenta se procedió a lavar su cara materna con solución salina al 0,9%, haciendo luego un corte profundo de 3x3 cm cerca de la inserción del cordón, sin atravesarla; del pozo formado al sacar el tejido placentario se tomó sangre con una pipeta, de la cual se distribuyeron cuatro gotas en dos láminas portaobjetos.

## DIAGNÓSTICO POR NOW ICT MALARIA Pf/PV®

Se siguieron estrictamente las indicaciones del fabricante (Binax Now Malaria. Instrucciones de Producto del Equipo de Pruebas. Binax, Inc. Scarborough, Maine, USA. Inverness Medical). Las pruebas fueron ejecutadas por personal profesional entrenado para ese fin.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo el consentimiento escrito informado de las pacientes. El proyecto recibió aval del Comité de Bioética de la Sede de Investigación Universitaria (SIU) de la Universidad de Antioquia. Las intervenciones hechas se

clasificaron de riesgo mínimo y los sujetos participaron en forma voluntaria.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores puntuales y los intervalos de confianza de 95% (IC95%), de sensibilidad (S), especificidad (E), los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) fueron calculados con el programa EpiInfo 6.04. Los cocientes (razones) de probabilidad (razón de verosimilitud o *likelihood ratio*, en inglés) se obtuvieron con la calculadora de Primo.<sup>24</sup>

## RESULTADOS

Se evaluaron con ambas pruebas, aplicadas simultáneamente, 143 muestras de sangre periférica de las maternas, 133 de placenta y 110 del cordón, para un total de 386 muestras; 7 muestras no se pudieron procesar por deterioro de las mismas, porque se agotó su cantidad durante el proceso de análisis o porque se estropeó la muestra durante el proceso de análisis.

La prevalencia de malaria según la ML fue de 14,00% (20/143) entre las madres, de 10,53% en la placenta (14/133) y de 1,82% (2/110) en el cordón.

La parasitemia en la sangre periférica materna osciló entre 80 y 22.550 parásitos/ $\mu$ L, con una mediana de 1.640, promedio de 3.502 y desviación estándar de 5.561; la parasitemia presentó una intensa asimetría de cola izquierda (asimetría negativa). En cuanto a los niveles de parasitemia, 19% tenían menos de 200 parásitos/ $\mu$ L, 6% tenían entre 201 y 500, 13% entre 501 y 1.000, 12% entre 1.001 y 2.000, 25% entre 2.001 y 5.000, 19% entre 5.001 y 10.000, y 6% más de 10.000 parásitos/ $\mu$ L. Los valores de las medidas de capacidad diagnóstica de Now ICT Pf/Pv® frente a ML para *P. vivax* se presentan en la tabla n.º 1, los de *P. falciparum* no se calcularon porque los casos fueron muy pocos (4 casos en las madres según la ML y 5 según ICT, pero con concordancia en solo uno de ellos; 3 en la placenta según la ML y 8 según ICT, pero con concordancia solo en uno). En 4 de los 5 casos positivos para *P. falciparum* en la madre según ICT se pudo hacer PCR, la cual dio negativa en uno, *P. falciparum* en dos y *P. vivax* en uno (este también había sido señalado como *P. vivax* por la ML). En las muestras de placenta solo pudo hacerse PCR en uno de los 8 casos que ICT señaló como *P. falciparum*, diagnosticado también como tal por ML.

**Tabla n.º 1. Capacidad diagnóstica de Now ICT malaria Pf/Pv® frente a la ML en sangre periférica materna, sangre de placenta y de cordón en mujeres con síndrome febril agudo en el momento del parto. Urabá, 2004-2008**

| Madre    |                      | ML                               |                      |     | Valores para <i>P. vivax</i> |                            |                      |
|----------|----------------------|----------------------------------|----------------------|-----|------------------------------|----------------------------|----------------------|
| ICT      |                      | <i>P. vivax</i>                  | <i>P. falciparum</i> | no  |                              | S                          | E                    |
|          | <i>P. vivax</i>      | 15                               | 0                    | 1   | 16                           | 75,0 (50,6; 90,4)          | 99,18 (94,9; 100,0)  |
|          | <i>P. falciparum</i> | 0                                | 1                    | 4   | 5                            | VPP                        | VPN                  |
|          | ambos                | 0                                | 3                    | 0   | 3                            | 93,75 (67,7; 99,7)         | 96,06 (90,6; 98,5)   |
|          | No                   | 5                                | 0                    | 114 | 119                          | CPP                        | CPN                  |
|          |                      | 20                               | 4                    | 119 | 143                          | 92,25 (12,89; 660,40)      | 0,25 (0,12; 0,54)    |
|          |                      |                                  | p= 0,000             |     |                              |                            |                      |
| Placenta |                      | ML                               |                      |     | Valores para <i>P. vivax</i> |                            |                      |
| ICT      |                      | <i>P. vivax</i>                  | <i>P. falciparum</i> | no  |                              | S                          | E                    |
|          | <i>P. vivax</i>      | 8                                | 0                    | 1   | 9                            | 57,14 (29,6; 81,2)         | 99,16 (94,7; 100,0)  |
|          | <i>P. falciparum</i> | 1                                | 1                    | 6   | 8                            | VPP                        | VPN                  |
|          | ambos                | 1                                | 2                    | 0   | 3                            | 88,89 (50,7; 99,4)         | 95,16 (89,3; 98,0)   |
|          | no                   | 4                                | 0                    | 109 | 113                          | CPP                        | CPN                  |
|          |                      | 14                               | 3                    | 116 | 133                          | 68,00 (9,17; 604,36)       | 0,43 (0,24; 0,79)    |
|          |                      |                                  | p= 0,000             |     |                              |                            |                      |
| Cordón   |                      | ML                               |                      |     | Valores para <i>P. vivax</i> |                            |                      |
| ICT      |                      | <i>P. vivax</i>                  | No                   |     |                              | S                          | E                    |
|          | <i>P. vivax</i>      | 1                                | 0                    | 1   |                              | 50,00 (2,7; 97,3)          | 100,00 (95,7; 100,0) |
|          |                      |                                  |                      |     |                              | VPP                        | VPN                  |
|          | no                   | 1                                | 108                  | 109 |                              | 100,0 (5,5; 100,0)         | 99,08 (94,3; 100,0)  |
|          |                      | 2                                | 108                  | 110 |                              | CPP                        | CPN                  |
|          |                      | p= 0,000; pFisher 2 colas= 0,018 |                      |     |                              | 54,50 (4,98; 596,66)       |                      |
|          |                      |                                  |                      |     |                              | con 0,1 en ICT(+) y ML (-) |                      |
|          |                      |                                  |                      |     |                              | en vez de 0.               | 0,50 (0,13; 2,0)     |

La sensibilidad de Now ICT malaria Pf/Pv® para *P. vivax* fue pobre y alcanzó su valor máximo (75%) en las muestras de sangre periférica de las maternas, mientras que la especificidad fue muy alta, con valor mínimo de 99% (tabla n.º 1). La prueba Now ICT Pf/Pv® mostró el mismo desempeño en diferentes niveles de parasitemia materna medida con ML (p para Kruskal-Wallis= 0,421; 3 gl).

## DISCUSIÓN

Durante el proceso de evaluación de una prueba diagnóstica se puede incurrir en varios sesgos relacionados con la selección de los pacientes, la independencia entre la prueba y el patrón de referencia, y el enmascaramiento en la interpretación de pruebas. En este estudio se controlaron los sesgos referidos a las personas evaluadas, puesto que pertenecían a la

población general de gestantes de los municipios en que se hizo el estudio, y acudieron al hospital con motivo del parto; no se trató entonces de pacientes afectadas por enfermedades de escasa frecuencia o que modificaran el comportamiento de la malaria; la validez de una prueba debe establecerse por tanto, mediante un estudio que incluya un espectro de pacientes lo más parecido posible al del medio en el que la prueba se pretenda usar en el futuro, típicamente una muestra consecutiva de pacientes,<sup>25-26</sup> y la población de gestantes estudiada es similar a la población general de la zona en cuanto a las especies de *Plasmodium* y los niveles de parasitemia que presentan.<sup>5-6</sup>

La independencia entre el patrón (ML) y la prueba evaluada (ICT) se aseguró al aplicar un diseño paralelo (aplicación simultánea de las pruebas). Además, el diseño fue cerrado (enmascaramiento de los resultados de las pruebas, ejecutadas por personas diferentes).

El comportamiento deficiente de Now ICT malaria Pf/Pv® en cuanto a su sensibilidad para *P. vivax* ha sido característico en los informes: en cinco estudios varió entre 44% y 80% (mediana 73%).<sup>15, 18, 27-29</sup> No se analizan los datos para *P. falciparum* puesto que los casos evaluados fueron muy pocos.

Los datos disponibles en Colombia sobre la sensibilidad y la especificidad de Now ICT malaria Pf/Pv® para *P. falciparum* hacen pensar que éstas son bajas, pues mientras un informe sobre 214 pacientes de Tumaco las halló en 98%,<sup>12</sup> otro, realizado en 118 pacientes de Turbo, encontró sensibilidad de 54% y especificidad de 94%;<sup>15</sup> un tercer informe sobre un elevado número de pacientes (n = 896) parece tener serios problemas en la forma en que analiza los datos puesto que los autores señalan que la sensibilidad de Now ICT malaria Pf/Pv® fue 90% para *P. falciparum* y 81% para *P. vivax*,<sup>18</sup> pero nosotros calculamos apenas 21% y 74% respectivamente (ver adelante). Un informe la OMS sobre PDRM<sup>30</sup> señala que Now ICT malaria Pf/Pv® de Binax mostró detección del 100% para HRP2 de *P. falciparum* cuando la parasitemia estaba entre 2.000 y 5.000 parásitos/μL (datos de las figuras n.º 9 y 8 de la referencia citada), y bajó a 90% cuando era de 200 parásitos/μL, mientras que para la aldolasa de *P. vivax* la detección fue de 82% con 2.000 parásitos/μL, y únicamente de 10% con 200 parásitos/μL (datos de la figura n.º 9 de la referencia 30).

La discrepancia entre nuestros resultados y los de otros autores para la sensibilidad de la prueba Now ICT malaria Pf/Pv® de Binax para el diagnóstico de *P. vivax*, y los que preconizan los fabricantes, puede explicarse de tres maneras, no excluyentes entre sí:

- 1) Diseño del estudio paralelo o secuencial: los procesos en secuencia, que exigen que la prueba previa sea positiva, producen un aumento en la sensibilidad de la prueba posterior;<sup>31-35</sup> desafortunadamente muchos de los informes revisados no indican con claridad cuál diseño aplicaron: en unos parece secuencial,<sup>34-35</sup> en otros, paralelo.<sup>36-39</sup>
- 2) Posibles resultados de la prueba Now ICT, los cuales deben ser mínimo tres: negativo, positivo para *P. falciparum*, o positivo para *P. vivax*; hay sin embargo informes que indican la sensibilidad, y sólo dicen «positivo», sin discriminar la especie,<sup>34-35</sup> mientras que otros usan expresiones como “sensibilidad general”, como si la prueba fuera ofrecida solamente para

identificar *Plasmodium*, a pesar de que el fabricante señala que identifica la especie.<sup>12</sup> El análisis correcto, según la ortodoxia en la evaluación de pruebas diagnósticas,<sup>24</sup> obliga a cruzar las dos variables (ML y Now ICT), y no debieran presentarse resultados de sensibilidad sin entregar los datos a partir de los cuales se calculó ésta; en otras oportunidades los resultados de la prueba se expresan en forma tan confusa que pueden provocar errores de interpretación al lector desatento, como cuando se clasifican en “*Negative, P. falciparum only, Non-P. falciparum only, P. falciparum with/without non-P. falciparum*”.<sup>40</sup> Finalmente, otras veces los resultados de sensibilidad se calculan sumando los diagnósticos de solo una especie con los de malaria mixta, elevándolos en forma artificiosa.<sup>18</sup>

- 3) Magnitud de la parasitemia: nuestras pacientes tuvieron cifras relativamente bajas de parásitos en la sangre. El informe de la OMS de 2009 sobre PDRM dice que la sensibilidad varió ampliamente con parasitemia <200 parásitos/μL,<sup>30</sup> y en nuestro trabajo 19% de las muestras estuvo en ese rango, y otro 12% estaba entre 1.001 y 2.000 parásitos/μL.

El citado informe de la OMS,<sup>30</sup> reporte de la evaluación de la sensibilidad de 22 fabricantes y sus 42 productos, advierte que una PDRM depende notoriamente de las condiciones locales, incluyendo la densidad parasitaria en la población objetivo, de tal manera que la estabilidad térmica ambiental es vital para mantener la sensibilidad de la prueba en el campo,<sup>30</sup> y señala que varias pruebas fueron estables a temperaturas tropicales, tuvieron baja proporción de falsos positivos, detectaron consistentemente el parásito en bajas densidades (< 200 parásitos/μL), pero el desempeño entre diferentes fabricantes y lotes de los diferentes productos varió ampliamente con <200 parásitos/μL, escenario que hace indicar que “Los resultados ponen de manifiesto la necesidad de que los fabricantes tengan adecuados materiales de referencia para el desarrollo de productos y lotes de ellos”.

Las pruebas para *P. falciparum* basadas en la detección de HRP2 demostraron las mayores proporciones de detección, tal como lo hicieron otras pruebas que detectan pLDH. Varias pruebas detectaron *P. falciparum*, *P. vivax* o a ambos, pero la capacidad de detección de *P. vivax* fue inaceptable por baja.

Es interesante señalar que a pesar de que la Academia de Ciencias Médicas (*Academy of Medical Sciences*) del

Reino Unido aseguró que mientras en el año 2006 la mayoría de los diagnósticos se hicieron por ML, el uso de las PDRM se ha incrementado continua y gradualmente desde el año 2000, de tal manera que su uso exclusivo para el diagnóstico de malaria se estima que aumentó de 2,9 millones en el año 2000 a 28,3 millones en el 2005,<sup>41</sup> ello ha sucedido sin que tales PDRM tuviesen la calidad necesaria según lo demuestra el informe de OMS de 2009.<sup>30</sup>

De todo lo anterior resulta claro que las PDRM, entre ellas Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup> de Binax, tienen graves limitaciones para el diagnóstico adecuado de la malaria, labor que incluye las cinco tareas u objetivos ya referidos. Cabe preguntarse si se necesita y se justifica insistir en este camino de las PDRM y nuestra respuesta es que sí, siempre y cuando se satisfagan algunas condiciones innegociables y se precisen los objetivos de su uso. Las condiciones se refieren a la necesidad de mejorar sustancialmente la capacidad diagnóstica (tanto sensibilidad como especificidad) en pacientes con parasitemias de menos de 200 parásitos/ $\mu$ L y, en segundo lugar, que esa capacidad se despliegue tanto frente a *P. falciparum* como frente a las otras tres especies (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*).

La tercera condición tiene que ver con el costo: producidas masivamente, y adquiridas básicamente por los gobiernos y las agencias sanitarias internacionales (OMS, Médicos Sin Fronteras, etc.), el costo no debe superar los dos dólares (US\$2), que puede ser el costo máximo de una ML producida en los servicios médicos oficiales en los niveles básicos de atención en las zonas endémicas; cumplidas esas condiciones, así las PDRM fueran solamente eficaces para hacer diagnóstico de especie plasmodial y no cumplieran las otras tareas (cuantificar parasitemia, diferenciar las formas o estadios del parásito, servir para el seguimiento durante el tratamiento), pudieran ser francamente útiles en ciertos contextos; así por ejemplo, donde ya exista la ML o donde sea fácilmente instalable, esta debe implementarse y no se debe reemplazar por una PDRM, tal como lo aceptan otros autores,<sup>42</sup> puesto que aquella hace las cinco tareas a un costo monetario muy bajo, con gran eficiencia, con excelente relación costo-beneficio, y sirve a fines clínicos y epidemiológicos fundamentales, como se ha señalado antes.<sup>15</sup> Las PDRM deben reservarse exclusivamente para los lugares donde es muy difícil poner a operar la microscopía, en lo cual coincidimos con otros autores que recientemente revisaron el problema de dónde usar

las PDRM,<sup>42</sup> o para situaciones en las que el tiempo es un factor crucial (una epidemia de paludismo o de síndrome febril agudo), pues el proceso de la ML requiere un tiempo mínimo de una hora.

En la actualidad se trabaja intensamente en una prueba diagnóstica que opera con amplificación de ácidos nucleicos en condiciones isotérmicas, lo cual resuelve de fondo el problema que hasta ahora ha planteado la PCR; esta nueva prueba, que ya está disponible en condiciones de campo para el diagnóstico de bacterias, virus, algunos parásitos y otras condiciones patológicas,<sup>43</sup> es la prueba LAMP (amplificación isotérmica de ácidos nucleicos), sobre la cual existen revisiones recientes que analizan sus ventajas y limitaciones.<sup>43-44</sup>

Nosotros concluimos que Now ICT malaria Pf/Pv<sup>®</sup> no es una herramienta diagnóstica útil en Colombia para el diagnóstico de paludismo en las gestantes ni en la población general expuesta a malaria, porque su sensibilidad para *P. vivax* es muy deficiente, y en el país esta especie es la que predomina en la generación de malaria en humanos. Esta interpretación concuerda con las conclusiones generales de la OMS sobre el estado de desarrollo de las pruebas diagnósticas rápidas para malaria. Como lo recomiendan los expertos,<sup>23</sup> es necesario que antes de que las PDRM sean entregadas para el uso general deben ser evaluadas rigurosa y apropiadamente, y en las mismas condiciones ecoepidemiológicas y sociales en las que serán utilizadas.

## Financiación

Colciencias (proyecto con código 1115-04-17041; contrato RC-316-2004; proyecto con código 111540820495; contrato RC 238-2007), Dirección Seccional de Salud de Antioquia, Universidad de Antioquia.

## Declaración de conflictos

Ninguno para manifestar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Antuñano F, Schmunis G. Diagnóstico de malaria. Pub Cient. 512. Washington DC: OPS; 1988.
2. Makler M, Palmer C, Ager A. A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. Ann Trop Med Parasitol 1998;92:419-433.



3. PAHO. Pan American Health Organization. Malaria in the Americas. PAHO Bull 1996;17:1-18.
4. Hanscheid T. Diagnosis of malaria: a review of alternatives to conventional microscopy. Clin Lab Haem 1999; 21: 235-245.
5. Carmona-Fonseca J, Álvarez G, Blair S. Malaria por Plasmodium vivax: curación del ataque agudo con tres dosis diferentes de primaquina y dosis fija de cloroquina. Antioquia, Colombia, 2003-2004. Bio-médica 2006; 26: 353-365.
6. Blair S, Carmona-Fonseca J, Piñeros J, Ríos A, Álvarez T, Álvarez G, *et al.* Therapeutic efficacy test in malaria falciparum in Antioquia, Colombia. Malar J 2006; 5: 14.
7. OPS-OMS. Evaluación de la eficacia terapéutica de los medicamentos para el tratamiento del paludismo por Plasmodium falciparum sin complicaciones en las Américas. Document OPS/HCP/HCT/113/98. Washington: OPS-OMS; 1998.
8. Villegas L, Sandoval M, Carvajal A, Hernández N, Orihuela R, Rivera M, *et al.* Consenso Malaria. Puerto Ordaz, Venezuela; 2006. Consulta: 14 mayo 2009. <http://www.svinfectologia.org/Consenso%20malaria006.pdf>.
9. Ghanchi N, Beg M, Hussain R. Estimation of parasite load using Rapid diagnostic test ICT (R)Now Malaria Pf/Pv in Plasmodium falciparum malaria. Scand J Infect Dis 2009; 28: 1-5.
10. Kyabayinze D, Tibenderana J, Odong G, Rwakimari J, Counihan H. Operational accuracy and comparative persistent antigenicity of HRP2 rapid diagnostic tests for Plasmodium falciparum malaria in a hyperendemic region of Uganda. Malar J 2008; 7: 221.
11. Quiñónez J, Lacharme L, Blair S. Comparación de la prueba Parasight F® con el método convencional de gota gruesa en el diagnóstico de Plasmodium falciparum en Zaragoza, Antioquia, 1996. Colombia Med 1996; 28:109-112.
12. Mendoza N, García M, Cortés L, Vela C, Erazo R, Pérez P, *et al.* Evaluación de dos pruebas de diagnóstico rápido, NOW ICT Malaria Pf/Pv y OptiMAL, para diagnóstico de malaria. Biomedica. 2007; 27: 571-580.
13. Pabón A, Álvarez G, Yáñez J, Céspedes C, Rodríguez Y, Restrepo A, *et al.* Evaluación de la prueba rápida inmunocromatográfica Binax NOW® ICT Pf/Pv para el diagnóstico del paludismo en un área endémica de Colombia. Biomédica 2007; 27: 225-235.
14. Ferro B, González I, de Carvajal F, Palma G, Saravia N. Performance of Optimal® in the diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections in a malaria referral center in Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 731-735.
15. Londoño B, Carmona J, Blair S. Comparación de los métodos Optimal® y gota gruesa para el diagnóstico de malaria en una zona endémica sin epidemia. Biomédica 2002; 22: 466-475.
16. Mendoza N, Montoya R, García M, Padilla J, Bruzón L, Mendoza E, *et al.* Evaluación de campo de una prueba rápida para el diagnóstico de malaria. Biomédica 2001; 21: 313-319.
17. Montoya A, Menco J, Osorio N, Zuluaga M, Duque J, Torres G, *et al.* Concordancia entre gota gruesa, inmunocromatografía y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de malaria. Biomédica 2008; 28: 252-261.
18. van-den-Broek I, O. H, Gordillo F, Angarita B, P. H. H. C, *et al.* Evaluation of three rapid tests for diagnosis of P. falciparum and P. vivax malaria in Colombia. Am J Trop Med Hyg 2006; 75: 1209-1215.
19. Carmona-Fonseca J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 1. Iatreia 2003;16: 299-318.
20. Carmona-Fonseca J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la falla terapéutica antimalárica. Parte 2. Iatreia 2004;17: 34-53.
21. Carmona-Fonseca J, Maestre A. Incidencia de la malaria gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Antioquia, Colombia), 2005-2007. Rev Col Obst Ginecol 2009; 60: 12-26.
22. García C, Moreno L, García H. Evaluación de pruebas diagnósticas. In: Moreno L CF, García H, editor. Epidemiología clínica 2a ed. México DF: Editorial Interamericana S.A; 1994. p. 159-162.
23. TDR-Diagnostics-Evaluation-Expert-Panel., Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, *et al.* Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. Nat Rev Microbiol 2006; 4(12 Suppl): S20-32.
24. Martínez-Bencardino C. Muestreo. Bogotá: Ecoe; 1984. p. 45-47.
25. Abaira V. Sesgos en los estudios sobre pruebas diagnósticas. Semergen 2006; 32: 24-26.

26. Peeling RW, Smith PG, Bossuyt PM. A guide for diagnostic evaluations. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4(12 Suppl):S2-6. Review.
27. Arcanjo A, de Lacerda M, Alecrim W, Alecrim M. Evaluation of the Optimal-IT and ICT Pf/Pv rapid dipstick tests for diagnosing malaria within primary healthcare in the municipality of Manaus, Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40: 88-90.
28. Bell D, Go R, Miguel C, Walker J, Cacal L, Saul A. Diagnosis of malaria in a remote area of the Philippines: comparison of techniques and their acceptance by health workers and the community. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 933-941.
29. Playford E, Walker J. Evaluation of the ICT malaria Pf/Pv and the OptiMAL rapid diagnostic tests for malaria in febrile returned travellers. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4166-4171.
30. WHO. World Health Organization. Malaria Rapid Diagnostic Test Performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 1 (2008). Geneva: WHO; 2009.
31. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Guías para usuarios de la literatura médica. III. Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico. *JAMA* 1994; 271: 361-391.
32. Jelinek M, Cleroux R. Epidemiología: principios, técnicas, aplicaciones. Barcelona (España): Salvat Editores; 1987. p.13-32.
33. Knapp R, Miller III M. Clinical epidemiology and biostatistics. Pennsylvania (USA): The National Medical Series for Independent Study; 1992.
34. Piper R, LeBras J. Immunocapture diagnosis assay for malaria using Plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH). *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 109-118.
35. Quintana M, Piper R, Boling H, Makler M, Sherman C, Gill E, *et al.* Malaria diagnosis by dipstick assay in a Honduras population with co-endemic P vivax and P falciparum. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 868-871.
36. Hunt-Cooke A, Chiodine P. Comparison of a parasite lactate dehydrogenase-based immunochromatographic antigen detection assay (Optimal<sup>®</sup>) with microscopy for the detection of malaria parasites in human blood samples. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 173-176.
37. Jelinek T, Grobush M. Sensitivity and specificity of dipstick test for rapid diagnosis of malaria in non immune travellers. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 721-723.
38. Palmer J, Lindo F, Klaskala W, Quesada J, Kaminsky R, Baum M, *et al.* Evaluation of the Optimal<sup>®</sup> test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum malaria. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 203-206.
39. Susarsanam A, Sitaram U. Evaluation of Optimal<sup>®</sup>, a dipstick test of malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 621-622.
40. Wongsrichanalai C, Arevalo I, Laoboonchai A, Yingyuen K, Miller R, Magill A, *et al.* Rapid diagnostic devices for malaria: field evaluation of a new prototype immunochromatographic assay for the detection of Plasmodium falciparum and non-falciparum Plasmodium. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 26-30.
41. AMS-UK. The Academy of Medical Sciences (United Kingdom). Global health diagnostics: research, development and regulation. Workshop report. London: AMS; 2009.
42. Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell J. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nat Rev Microbiol* 2006; 4(9 Suppl):S7-20.
43. Arroyo M, Morales G, Sosa P, Carmona-Fonseca J, Maestre A. Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos tipo LAMP para la detección de Plasmodium: nueva técnica diagnóstica. *MÉD UIS* 2008;21:158-175.
44. Snounou G. Rapid, sensitive and cheap molecular diagnosis of malaria: is microscopy on the way out? *Future Microbiol* 2007; 2: 477-480.

