

Biomédica 2002;22:466-75

ARTÍCULO ORIGINAL

Comparación de los métodos Optimal[®] y gota gruesa para el diagnóstico de malaria en una zona endémica sin epidemia

Berlín Londoño, Jaime Carmona, Silvia Blair

Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

En Turbo, Antioquia, entre junio y agosto de 2000, se evaluó la capacidad diagnóstica de Optimal[®] frente a la gota gruesa, en dos muestras representativas de las poblaciones de consultantes al puesto de diagnóstico de malaria: uno con síndrome febril agudo (SFA) n=107, y otro con malaria diagnosticada por gota gruesa (SFAM) n=82. Se usó un diseño descriptivo, prospectivo y transversal. Las dos pruebas se aplicaron en forma simultánea o paralela en el grupo (SFA) y en forma secuencial en el grupo (SFAM). La gota gruesa fue la prueba estándar. Optimal[®] se usó según las instrucciones del fabricante. El grupo SFA se estudió con diseño ciego. Con diseño paralelo, Optimal[®] tuvo para *Plasmodium falciparum*, una sensibilidad de 40% (intervalo de confianza del 95% (IC 95%: 18-67), especificidad de 98% (IC 95%: 92-100), valores predictivos positivo y negativo de 75% (IC 95%: 36-96) y 91% (IC 95%: 83-96%). Para *Plasmodium vivax* mostró sensibilidad de 97% (IC 95%: 82-100), especificidad de 89% (IC 95%: 80-95), valores predictivos positivo y negativo de 79% (IC 95%: 62-90) y 98% (IC 95%: 91-100). Con diseño secuencial, Optimal[®] tuvo sensibilidad de 67% (IC 95%: 52-79) para *P. falciparum* y 97% (IC 95%: 83-100) para *P. vivax*. Para *P. falciparum*, la sensibilidad fue directamente proporcional a la parasitemia, mientras que para *P. vivax* la sensibilidad fue independiente de la parasitemia. Por sus valores diagnósticos y sus características operativas, la gota gruesa supera ampliamente a Optimal[®] en sensibilidad para *P. falciparum*, aunque fue similar en especificidad y ambas pruebas son iguales en diagnóstico de *P. vivax*. La gota gruesa debe conservarse como la prueba de rutina y de referencia para el diagnóstico de malaria y Optimal[®] como una prueba auxiliar.

Palabras clave: malaria, diagnóstico, gota gruesa, Optimal[®]

Comparison between Optimal[®] and thick smear tests for malaria diagnosis in an endemic area during a non-epidemic period

The capacity of Optimal[®] to diagnose malaria was compared with the thick smear test in two representative samples, one with acute febrile syndrome (AFS) n=107, and another diagnosed by thick smear test (AFS+M) n=82. The samples were chosen from patients at the malaria diagnostic clinic in Turbo, Antioquia, Colombia, between June and August 2000. The study was designed to be descriptive, prospective, and cross-sectional. The two tests were applied simultaneously in the AFS group (parallel, double blind design), and in sequential form in the AFS+M group. The thick smear test was the standard test. Optimal[®] tests were carried out according to the manufacturer's instructions. In the parallel design, Optimal[®] showed, for *Plasmodium falciparum*, a sensitivity of 40% [95% CI: 18-67], a specificity of 98% (95% CI: 92-100) and positive and negative predictive values of 75% (95% CI: 36-96) and 91% (95% CI: 83-96%), respectively. For *Plasmodium vivax*, it showed a sensitivity of 97% (95% CI: 82-100), a specificity of 89% (95% CI: 80-95) and positive and negative predictive values of 79% (95% CI: 62-90) and 98% (95% CI: 91-100). With the sequential design, Optimal[®] showed a sensitivity of 67% (95% CI: 52-79) and 97% (95% CI: 83-100) for *P. falciparum* and *P. vivax*, respectively. For *P. falciparum*, the sensitivity was directly proportional to the parasitemia, while the sensitivity for *P. vivax* was independent from the parasitemia. The diagnostic values and operative characteristics of the thick smear test surpassed the Optimal[®] test in its sensitivity for *P. falciparum*; the specificities were similar. Both tests were nearly identical in their diagnostic capacity for *P.*

vivax. These results recommend that the thick smear test be retained as a routine or reference test for malaria diagnosis, with Optimal[®] used as an ancillary test.

Key words: malaria, diagnosis, thick smear, Optimal[®].

Por su capacidad diagnóstica y sus ventajas económicas y operativas, la gota gruesa es la prueba de referencia para el diagnóstico de la malaria, con fines epidemiológicos y clínicos; con ella se identifican las cuatro especies de *Plasmodium* que parasitan al humano (1-3). Ejecutada por un microscopista con experiencia, el promedio de sensibilidad medida contra la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es de 90% y la especificidad de 100% (4-6). La reducción de la sensibilidad se debe a que los casos con menos de 500 parásitos/mm³ (equivalente a una parasitemia de 0,01%) (7,8), pueden ser identificados como negativos (falsos negativos). Por ello existe la necesidad de conseguir métodos con igual o mayor sensibilidad y que tengan o superen las ventajas económicas y operativas de la gota gruesa, en particular en situaciones de baja parasitemia (1-3,5). Los nuevos métodos deben permitir el diagnóstico de las cuatro especies parasitarias o, al menos, de las más frecuentes para cada región. Las técnicas alternativas disponibles, como Parasight-F[®], PCR, *quantitative buffy coat* (QBC) y naranja de acridina, consideradas en forma simultánea, no han podido superar a la gota gruesa en su capacidad diagnóstica y operativa (2,5-16).

Optimal[®] es la más reciente prueba diagnóstica para malaria (Flow Inc., Oregon, USA); se basa en la detección de la enzima lactato deshidrogenasa específica de *Plasmodium*; permite distinguir entre *Plasmodium falciparum* y las otras especies (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*), pero no entre estas tres últimas (17) y para algunos parece prometedora (2,9,16-22).

La nueva estrategia mundial de lucha contra la malaria propuesta por la OMS (23,24), así como

la iniciativa para *Hacer retroceder el paludismo* en las Américas (Ministerio de Salud, Colombia, 2001) (25) y las nuevas perspectivas sobre diagnóstico de la malaria (26), reconocen la necesidad de un diagnóstico rápido y oportuno de la enfermedad en los diferentes niveles de atención, sobre todo en el primer nivel de complejidad. Para la aplicación exitosa de la nueva estrategia es indispensable tener en cuenta las condiciones socioeconómicas, de salud y epidemiológicas, así como de acceso efectivo a los servicios sanitarios de las comunidades (25), también la capacidad de acción local y nacional del sistema de salud (24). Por estas razones, la evaluación de cualquier propuesta de nuevos métodos diagnósticos en malaria ha de consultar estas políticas.

Por otra parte, la adecuada evaluación de una nueva prueba diagnóstica debe hacerse con un diseño metodológico que satisfaga requisitos mínimos (27-29), que incluyen el uso de una adecuada prueba estándar y la comparación ciega e independiente de las pruebas. De igual forma, debido a que la mayoría de las pruebas diagnósticas no son perfectas, con frecuencia una prueba única es insuficiente para establecer un diagnóstico correcto, por lo cual a menudo se hacen varias pruebas (pruebas múltiples), que pueden realizarse en paralelo (simultáneas) o seriadas (secuenciales), debiendo tener presente que las pruebas múltiples alteran el valor predictivo positivo de la prueba de una manera predecible (27). Además, debe tenerse presente que la prevalencia del fenómeno (malaria) afecta los valores diagnósticos de la prueba en evaluación, por lo cual deben precisarse las condiciones de frecuencia del mismo en el momento del estudio (28-30); en particular, debe recordarse que en epidemia, la sensibilidad aumenta.

Este informe da cuenta, en primer lugar, de la evaluación de la capacidad diagnóstica de Optimal[®] comparada con la gota gruesa como prueba de referencia, usando un diseño paralelo en un grupo de personas con síndrome febril agudo

Correspondencia:

Silvia Blair, Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D #62-29, piso 3, Medellín, Colombia
Tel: (572) 510 6058/61; fax: (572) 263 3509
sblair@catios.udea.edu.co

Recibido: 31/05/02; aceptado: 11/08/02

de causa desconocida (SFA) y, en segundo lugar, da cuenta de la evaluación de la capacidad diagnóstica de Optimal[®] como prueba confirmatoria de infección por determinada especie de *Plasmodium*, usando un diseño secuencial en otro grupo diferente de personas, con SFA comprobado previamente con gota gruesa, es decir con SFA malárico (SFAM). Ambos grupos pertenecen a la población de una localidad colombiana donde la malaria es endémica, pero donde no había epidemia en el momento del estudio, y ambos grupos se calcularon con criterios estadísticos y epidemiológicos, por lo que se consideran representativos de las respectivas poblaciones de personas con SFA y con SFAM.

Materiales y métodos

Diseño de la muestra

En forma prospectiva y con diseño descriptivo y transversal, se estudiaron 189 pacientes que acudieron al puesto de diagnóstico de malaria del hospital local. Se aplicó un formulario para consignar los datos y se diseñaron dos muestras independientes y representativas.

Grupo 1, con SFA: se tomó una muestra de 107 individuos a quienes se les realizó en forma simultánea e independiente (diseño paralelo) la gota gruesa y Optimal[®]. Se hizo un diseño totalmente ciego para el estudio de las pruebas diagnósticas. Para ello, la placa de la gota gruesa y la tirilla se marcaron con códigos numéricos. La lectura la realizaron los investigadores y se consignaron los resultados para la gota gruesa y la tirilla en un cuaderno.

Grupo 2, con SFA y malaria (SFAM): con base en la población de enfermos de malaria de Turbo se tomó una muestra de 82 pacientes. Se impuso una proporción de casos por *P. falciparum* similar a la causada por *P. vivax*. A este grupo se le realizó primero la gota gruesa y, si era positivo para malaria, se realizaba Optimal[®] (diseño en serie o secuencial). Para esto, la placa y la tirilla fueron marcadas con códigos numéricos iguales. El resultado de las pruebas se consignó en un cuaderno.

Los tamaños de las muestras se calcularon mediante la siguiente fórmula (30,31):

$$n = N Z^2 p (1-p) / [(N e^2) + (Z^2 p (1-p))],$$

donde n es el número de personas en la muestra; N es el número de personas de la población; Z es el número de unidades de la curva normal estándar que definen el intervalo de confianza; e es el error de muestreo; p es la proporción de gota gruesa positiva entre los pacientes con SFA (grupo 1) o la proporción supuesta de *P. falciparum* entre los enfermos de malaria (60%) (grupo 2); $(1-p)$ es el complemento de p . Para la muestra 1, p vale 0,285, según los datos obtenidos en los archivos del hospital local de Turbo y e vale 0,085; para la muestra 2, p vale 0,60, según definieron los investigadores, y e vale 0,105. En ambas muestras, $Z=1,96$ y así se tiene un nivel de confianza de 95%.

Para conformar cada muestra se tomaron, entre junio y agosto 2000 y en forma consecutiva, los primeros 107 consultantes con SFA y los primeros 82 enfermos con SFA y gota gruesa positiva para *Plasmodium*. Se incluyeron todos los pacientes que consultaron, tanto hombres como mujeres, de cualquier edad, grupo étnico, oficio, estrato socioeconómico o zona de residencia (urbana o rural), razón por la cual decimos que las muestras eran representativas de sus respectivas poblaciones. En el tiempo del estudio no hubo situación de epidemia en el lugar.

Diagnóstico por gota gruesa

La gota gruesa se tomó por punción capilar en el dedo índice de la mano, fue teñida y leída según lo propuesto por la OMS y la OPS (3). La lectura de la gota gruesa fue realizada por dos investigadores con microscopio de luz con mil aumentos (100 x 10). Se examinaron 100 campos microscópicos y el recuento de parásitos se hizo con base en 100 leucocitos, tomando 8.000 leucocitos como valor de referencia para expresar la parasitemia (parásitos/mm³). Se realizó recuento de parásitos de *P. vivax* y de *P. falciparum*, pero no se discriminaron las formas o estadios parasitarios. En el análisis, la parasitemia se agrupó en: 1-1.000, 1.001-2.500, 2.501-5.000, 5.001-10.000, >10.000 parásitos/mm³.

Diagnóstico por Optimal[®]

Se siguieron las instrucciones del fabricante: el primer pozo trae fijo un conjugado y se le agrega

1 gota de un tampón (solución salina fosfatada) y en el segundo pozo se colocan cuatro gotas del tampón anterior; se agregan 10 mm³ de sangre del paciente al primer pozo y un minuto después se coloca la tirilla; se deja 10 minutos, al final de los cuales se pasa al segundo pozo, hasta que limpie.

Se estandarizó la forma de leer la tirilla de Optimal[®]: sobre una mesa, sin levantarla de ella, puesta sobre una superficie opaca a una distancia aproximada de 40 cm entre el lector y la tirilla.

Análisis estadístico

Consistió en calcular los porcentajes de cada valor diagnóstico para Optimal[®], con respecto a la gota gruesa (27-29): sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de probabilidad positiva y negativa, además, concordancias directa y global (kappa). También se compararon las distribuciones de frecuencias de las dos variables en estudio (gota gruesa y Optimal[®]) mediante la prueba de ji cuadrado (χ^2) (27-29). Para comparar medidas de tendencia central (medianas) de variables cuantitativas se usó la prueba de Kruskal y Wallis (KW) (27-29). Siempre se aplicó un nivel de significación de 0,05. Para el análisis de los datos se usó el programa de computador Epiinfo 6,04 (32).

Resultados

Los dos grupos (SFA y SFAM) fueron iguales en todas las características comparadas (sexo, edad, días de evolución de la enfermedad, frecuencia de malaria en el último mes), excepto en el promedio de años de residencia en el lugar, que en el grupo SFA es mucho mayor en las mujeres y en el grupo SFAM mayor en los hombres.

Grupo con SFA evaluado con aplicación ciega y paralela de las dos pruebas

Los rasgos generales del grupo son: edad promedio, 21,0 años (6 meses a 70 años); 59%, hombres; tiempo promedio de residencia, 57 meses para los hombres y 102 meses para las mujeres ($p < 0,05$); promedio de días de evolución de enfermedad actual, 5,5 días. El 10% de los evaluados tuvo malaria en algún momento de los 30 días previos a nuestro examen.

En este grupo 1 (SFA), la gota gruesa indicó infección malárica en 43%, con predominio de *P. vivax* (67%, 31/46). La parasitemia promedio para *P. falciparum* fue de 4.533 formas/mm³ (DE= 4. 619) y para *P. vivax* de 11.655 formas/mm³ (DE= 28. 004). No hay diferencia significativa entre los promedios por especie (KW=2,847; $p=0,091539$). Predominaron las parasitemias bajas: 53% de los casos por *P. falciparum* presentaron hasta 2.500 parásitos/mm³ y 48% de los ocasionados por *P. vivax* tuvieron hasta 5.000 parásitos/mm³.

La sensibilidad de Optimal[®] para *P. falciparum* fue de apenas 40% (6/15 casos), la especificidad de 98% (90/92), los valores predictivos positivo y negativo de 75% (6/8) y 91% (90 de 99), en su orden, y las razones de probabilidad positiva y negativa son de 20 y dos respectivamente (cuadro 1). Para *P. vivax*, la sensibilidad de Optimal[®] fue de 97% (30/31), la especificidad de 89% (68/76), los valores predictivo positivo y negativo de 79% (30/38) y 98% (68/69), en su orden, y las razones de probabilidad positiva y negativa fueron de 9 y 30, respectivamente. La concordancia global de las dos pruebas según el índice kappa es 80%.

Los valores de sensibilidad de Optimal[®] para *P. falciparum* aumentaron en forma irregular a medida que se elevaron los niveles de parasitemia y pasaron de 0-33% en las tres escalas inferiores, hasta 5.000 parásitos/mm³, a 50-100% en las dos escalas superiores, con parasitemias mayores de 5.000 parásitos/mm³ (cuadro 2). Para *P. vivax* la sensibilidad fue de 100% desde la menor categoría de parasitemia (1-1.000 formas/mm³).

Grupo SFAM evaluado por aplicación no ciega y en secuencia de las dos pruebas

Las características generales del grupo son: edad promedio, 21,4 años (2 meses a 69 años); 60% hombres; tiempo promedio de residencia, 57 meses para los hombres y 102 meses para las mujeres ($p > 0,05$); promedio de días de evolución de enfermedad, 5,2 días. El 12% de los enfermos había tenido otro episodio de malaria en el mes en curso antes de nuestro examen.

El grupo estuvo conformado por 82 pacientes con malaria diagnosticada por gota gruesa, de los

Cuadro 1. Valores diagnósticos de Optimal[®] según la especie de *Plasmodium* comparados con la gota gruesa en 107 pacientes con SFA, con aplicación ciega e independiente (simultánea) de pruebas.

	Gota gruesa (prueba estándar) ⁰			Total
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	Negativa	
Optimal				
<i>P. falciparum</i>	6	1	1	8
<i>P. vivax</i>	7	30	1	38
Negativa	2	0	59	61
Total	15	31	61	107

Valor diagnóstico	<i>P. falciparum</i>		<i>P. vivax</i>	
	%	IC 95% ¹	%	IC 95% ¹
S	40	[18; 67]	97	[82; 100]
E	98	[92; 100]	89	[80; 95]
VPP	75	[36; 96]	79	[62; 90]
VPN	91	[83; 96]	98	[91; 100]
RPP	20		9	
RPN	2		30	
Concordancia global de las dos pruebas			80	[65; 95]
Concordancia directa de las dos pruebas			89	

⁰ Asociación significativa entre gota gruesa y Optimal: $\chi^2=109,62$; $gl=4$; $p=0,00000000$.

¹ Son porcentajes excepto las razones de probabilidad, que son cifras absolutas. IC 95% es el intervalo de confianza del 95% para el correspondiente valor diagnóstico.

cuales el 58% (48/82) correspondieron a malaria por *P. falciparum*. La parasitemia promedio para *P. falciparum* fue de 4.811 formas/mm³ (DE= 4. 811) y para *P. vivax* de 6.803 formas/mm³ (DE= 5. 284), y hubo diferencia significativa entre los promedios por especie (KW=12,329; $p=0,000446$). La mayoría de las parasitemias bajas se presentaron en malaria por *P. falciparum*, en las que un 46% de los casos tuvo hasta 2.500 parásitos/mm³, mientras que para *P. vivax* sólo un 12% presentó esta misma cifra.

La prueba Optimal[®] identificó 32 de los 48 casos por *P. falciparum* y 33 de los 34 causados por *P. vivax*; así, la sensibilidad de Optimal[®] fue de 67% para *P. falciparum* y de 97% para *P. vivax*, cifras mayores que las logradas en el grupo 1 con el diseño paralelo y ciego. La especificidad mostró valores inversos a los de la sensibilidad: 97% para *P. falciparum* y 67% para *P. vivax* y la concordancia global (índice kappa) entre las dos pruebas apenas llegó a 60% (cuadro 3). En este estudio con diseño secuencial también se encontró que la sensibilidad de Optimal[®] para *P. falciparum* crece en función del nivel de parasitemia, pasando progresivamente de 33 a 54, 80 y 100% (cuadro 4), mientras que la

Cuadro 2. Sensibilidad de Optimal[®] para cada especie de *Plasmodium* (Pf y Pv) frente a la gota gruesa, según el nivel de parásitos/mm³ en 107 pacientes con SFA evaluados con un diseño paralelo, ciego e independiente.

Parásitos/mm ³ y (% parasitemia)	Optimal [®]	Gota gruesa		Sensibilidad (%)	
		Pf	Pv	Pf	Pv
1-1.000 (0,00002-0,02%)	Pf	0	0	0 (0/5)	100 (2/2)
	Pv	3	2		
	(-)	2	0		
1.001-2.500 (0,02002-0,05%)	Pf	1	0	33 (1/3)	100 (5/5)
	Pv	2	5		
	(-)	0	0		
2.501-5.000 (0,05002-0,1%)	Pf	0	0	0 (0/1)	100 (8/8)
	Pv	1	8		
	(-)	0	0		
5.000-10.000 (0,10002-0,2%)	Pf	4	0	100 (4/4)	100 (6/6)
	Pv	0	6		
	(-)	0	0		
>10.000 (>0,2%)	Pf	1	1	50 (1 /2)	90 (9/10)
	Pv	1	9		
	(-)	0	0		
Totales	15	31		40 (6/15)	97 (30/31)

sensibilidad para *P. vivax* es de 89-100% desde los niveles inferiores de parasitemia.

Optimal[®] mostró dificultades para diagnosticar correctamente *P. falciparum*, lo cual es más notorio, pero no exclusivo, cuando se presentan parasitemias menores de 1.000 formas/mm³. En

nuestro estudio encontramos nueve casos con esta situación; la tirilla de Optimal[®] reaccionó como positiva para *P. vivax* (5/9) o negativa (1/9), mientras que para *P. vivax*, sin importar la parasitemia, el resultado siempre fue correcto (2/2).

Cuadro 3. Valores diagnósticos de Optimal[®] según especie de *Plasmodium* frente a la gota gruesa en 82 pacientes con SFA y malaria, con aplicación no ciega y en secuencia de las dos pruebas.

Optimal	Gota gruesa (prueba estándar) ⁰			Total
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	Negativa	
<i>P. falciparum</i>	32	1	0	33
<i>P. vivax</i>	15	33	0	48
Negativa	1	0	0	1
Total	48	34	0	82

Valor diagnóstico	Porcentaje del valor e [IC95%] ¹			
	<i>P. falciparum</i>		<i>P. vivax</i>	
	%	IC	%	IC
Sensibilidad	67	[52; 79]	97	[83; 100]
Especificidad	97	[83; 100]	67	[52; 79]
Valor predictivo positivo	77	[83; 100]	67	[52; 80]
Valor predictivo negativo	67	[52; 80]	97	[83; 100]
Razón probabilidad positiva	22		3	
Razón probabilidad negativa	1		22	
Concordancia global de las dos pruebas:			60	[40; 80]
Concordancia directa de las dos pruebas:			79	

⁰ No hay asociación significativa entre gota gruesa y Optimal, $p > 0,05$.

¹ Son porcentajes excepto las razones de probabilidad, que son cifras absolutas. IC95% es el intervalo de confianza del 95% para el correspondiente valor diagnóstico.

Cuadro 4. Sensibilidad de Optimal[®] para cada especie de *Plasmodium* (Pf y Pv) frente a la gota gruesa, según el nivel de parásitos/mm³ en 82 pacientes con SFAM evaluados con un diseño secuencial.

Parásitos/mm ³ y (% parasitemia)	Optimal [®]	Gota gruesa		Sensibilidad	
		Pf (%)	Pv (%)	Pf (%)	Pv (%)
1-1.000 (0,00002-0,02%)	Pf	3	0	33 (3/9)	100 (2/2)
	Pv	5	2		
	(-)	1	0		
1.001-2.500 (0,02002-0,05%)	Pf	7	0	54 (7/13)	100 (2/2)
	Pv	6	2		
	(-)	0	0		
2.501-5.000 (0,05002-0,1%)	Pf	11	1	85 (11/13)	89 (8/9)
	Pv	2	8		
	(-)	0	0		
5.000-10.000 (0,10002-0,2%)	Pf	8	0	80 (8/10)	100 (15/15)
	Pv	2	15		
	(-)	0	0		
>10.000 (>0,2%)	Pf	3	0	100 (3/3)	100 (6/6)
	Pv	0	6		
	(-)	0	0		
Totales		48	34	67 (32/48)	97 (33/34)

Discusión

El grupo 1 (SFA) se evaluó con gota gruesa y Optimal[®] en forma paralela (simultánea), mientras que el grupo 2 (SFAM) se evaluó en forma secuencial. Los dos grupos fueron similares en los aspectos epidemiológicos y demográficos relacionados con la malaria.

El análisis de esta investigación consiste en la comparación de la prueba estándar (la gota gruesa) con la nueva técnica propuesta para el diagnóstico de malaria (Optimal[®]) y puede afirmarse que para *P. falciparum* la sensibilidad de Optimal[®] en el grupo SFA es sólo de 40% con respecto a la gota gruesa y se aleja mucho de lo preconizado por el fabricante (17) y por otros estudios (9,19-22), mientras que para *P. vivax* es alta (97%) y concuerda con otros informes (19-22,34). El problema es particularmente grave en las parasitemias bajas, sobre todo en aquéllas entre 1 y 1.000 formas/mm³.

¿Cuál puede ser la causa de esta discrepancia en la sensibilidad para *P. falciparum* entre nuestros datos y los de otros autores? Podemos proponer cuatro posibles explicaciones, no excluyentes entre sí, a saber:

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 (27-31), como sucedió en el presente estudio, en el que la sensibilidad de *P. falciparum* pasó de 40% en el diseño simultáneo a 67% en el diseño secuencial. La mayoría de los informes revisados no indican con claridad cuál diseño aplicaron; en unos parece en secuencia (19,21), en otros, simultáneo (9,16,20,22) y en otros parecen ambos modelos (33);

2) número de valores del resultado de Optimal[®]; deben ser tres: negativo, positivo para *P. falciparum*, positivo para *P. vivax*. Hay informes que indican la sensibilidad y sólo dicen «positivo», sin referir la especie (19,21), lo cual eleva artificiosamente la sensibilidad. Un análisis correcto obliga a cruzar las dos variables (gota gruesa y Optimal[®]) y no deben presentarse resultados de sensibilidad que no cumplan este

requisito, pues se trata de confrontar las dos pruebas en un análisis bivariado y nunca consiste en un análisis univariado;

3) magnitud de la parasitemia: nuestros dos grupos se caracterizan por cifras relativamente bajas de parásitos en la sangre y, a pesar de ello, se pudo establecer que la sensibilidad de Optimal[®] para ambas especies depende en forma directamente proporcional de la magnitud de la parasitemia, lo que coincide, al menos en parte, con lo informado por varios investigadores (9,16,20). Es claro que con parasitemias menores de 5.000 parásitos/mm³ la sensibilidad de Optimal[®] para *P. falciparum* es francamente pobre;

4) cantidad de sangre usada para la prueba Optimal[®] y tiempo de reacción de los elementos diagnósticos: el fabricante indica que deben ser 10 mm³ de sangre y que el tiempo de reacción deben ser 10 minutos. Algunos aumentan la cantidad de sangre a 20 mm³ y el tiempo de reacción a 15 o 20 minutos, lo que podría afectar la sensibilidad.

Se ha demostrado la alta capacidad de la gota gruesa para el diagnóstico de la malaria comparada con la PCR (1-3). En cuanto a la comparación de Optimal[®] con la gota gruesa, realizada en esta investigación en situación de endemia y sin presencia de epidemia, nuestro trabajo y la revisión de la literatura permiten dar las siguientes recomendaciones, presentadas en términos de: 1) acceso real de la población al sistema de salud, 2) las condiciones clínicas y epidemiológicas en las que deba enfrentarse el reto del diagnóstico y 3) las ventajas operativas de las pruebas. Esta orientación se emplea haciendo caso del enfoque de la nueva estrategia antimalárica (23,24) y de la iniciativa para *Hacer retroceder el paludismo* en las Américas (Ministerio de Salud, Colombia, 2001) (25), así como de las conclusiones del análisis comparativo entre la gota gruesa y las nuevas pruebas de diagnóstico rápido, como Optimal[®], realizada por la OMS (26). Consideramos que este enfoque es aplicable a cualquier país donde la cobertura y el plan de servicios de salud del sistema de salud no sean uniformes para toda la población, como sucede con casi todos los países latinoamericanos, africanos y asiáticos.

Población con facilidades de acceso real al sistema de salud

Búsqueda pasiva de casos entre población con SFA

El grupo 1 (SFA) representa la población que por su propia decisión acude al puesto fijo de diagnóstico malárico y tiene acceso, de alguna manera, al sistema de salud. Es un grupo que expresa una búsqueda pasiva de casos y corresponde a población generalmente con SFA. Aún en zonas de alta endemia para malaria, sólo una parte de los integrantes de esta población con SFA tiene infección por *Plasmodium* y su detección exige una prueba con alta sensibilidad, aunque la especificidad sea menor. En este grupo debe conservarse como prueba estándar la gota gruesa, debido a la escasa sensibilidad mostrada por Optimal[®] para *P. falciparum*, pues la exigencia es de una prueba con alta sensibilidad para cualquier especie. Las ventajas operativas de Optimal[®] (mayor facilidad y rapidez de ejecución de la prueba, menores exigencias en cuanto a local, equipos y personal), no compensan su pobre sensibilidad para *P. falciparum* en esta población.

Búsqueda activa de casos entre población

En la búsqueda activa de casos, los funcionarios de salud se desplazan a la comunidad y practican la gota gruesa tanto a personas con SFA como sin él; en estas condiciones, la frecuencia de malaria es menor que en el caso de la población que, por sentir síntomas, acude al puesto de malaria y que representa la búsqueda pasiva. Aquí también, con mayor razón, debe conservarse como prueba estándar la gota gruesa, por las razones dadas anteriormente.

Diagnóstico de malaria en pacientes de hospitales

El grupo 2 (SFAM) representa la población hospitalaria y el problema que se tiene consiste en que, a partir de los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio (gota gruesa positiva), se sospecha con alta probabilidad que tiene malaria y se requiere una prueba confirmatoria, incluyendo la especie parasitaria. En este grupo 2, Optimal[®] mostró una sensibilidad para *P. falciparum* mejor que en el grupo 1, pero

todavía escasa (67%) para considerarla aceptable. Como el problema crítico en esta situación es una prueba de alta especificidad, Optimal[®] parecería una opción adecuada para descartar la infección por *P. falciparum*, ya que su especificidad fue muy alta (97%, cuadro 3). Sin embargo, la especificidad para *P. vivax* es de apenas 33% (cuadro 3), con lo cual persiste el problema de que Optimal[®] no es una prueba que ofrezca altas sensibilidad y especificidad para cualquiera de las especies.

Población sin facilidades de acceso real al sistema de salud

En comunidades marginadas del sistema de salud y donde, en consecuencia, no hay posibilidad de hacer gota gruesa, una prueba como Optimal[®] puede traer beneficios porque su sensibilidad general (identificar malaria, sin importar especie) es alta entre la población con SFA: 96% (44/46; cuadro 1). La identificación de la presencia de infección malárica sin conocer la especie no basta para instaurar un tratamiento específico, el cual podría definirse por una u otra especie según los datos existentes sobre la prevalencia de cada una en determinada zona, decisión que, sin embargo, no es certera.

Esta evaluación y las recomendaciones que se formulan tienen en cuenta las condiciones de relación entre los usuarios y el sistema de salud, según indican la OMS/OPS y el Ministerio de Salud de Colombia (25).

Recientemente conocimos dos trabajos realizados en Colombia sobre el desempeño diagnóstico de Optimal[®]. El primero corresponde a su aplicación durante una epidemia en La Guajira, con búsqueda activa de los casos, situación muy diferente a la del trabajo nuestro, que se hizo en una situación de endemia, sin búsqueda activa de los casos; la sensibilidad para *P. falciparum* fue excelente (34). La segunda investigación corresponde al uso de Optimal[®] en el servicio de diagnóstico de malaria de la Universidad del Valle y la Secretaría Municipal de Salud Pública de Cali; se trata de una situación de endemia y sin búsqueda activa de casos; se trabajó con dos grupos similares a los nuestros. Se informa una eficiencia diagnóstica global para ambos grupos combinados de 97% (35).

Nuestra principal conclusión fue que por sus excelentes valores diagnósticos y por las características operativas, mucho más si se consideran en forma simultánea los dos criterios, la gota gruesa supera ampliamente a Optimal[®], sobre todo en cuanto a sensibilidad para *P. falciparum*, aunque fue similar en cuanto a especificidad y ambas pruebas son iguales con respecto a *P. vivax*.

Agradecimientos

A la Universidad de Antioquia por su apoyo financiero; a Biocientífica Limitada, por la donación de los estuches de Optimal[®]; a Franz Úsuga, por su participación en el trabajo de campo; al hospital municipal de Turbo (Antioquia), por su apoyo operativo; a los pacientes, por su participación voluntaria en el estudio.

Referencias

1. **Pan American Health Organization.** Malaria in the Americas. PAHO Bull 1996;17:1-8.
2. **Makler MT, Palmer CJ, Ager AL.** A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. Ann Trop Med Parasitol 1998;92:419-33.
3. **López-Antuñano FJ, Schmunis G.** Diagnóstico de malaria. Pub Cient. 512. Washington DC: OPS; 1988.
4. **Humar A, Colin OH.** Parasight[®] test compared with the polymerase chain reaction and microscopy for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. Am J Trop Med Hyg 1997;56:44-8.
5. **Marlies H, Sharp BL.** Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* infections. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1997;91:279-82.
6. **Iqbal J, Sher A, Hira PR Iqbal J, Sher A, Hira PR et al.** Comparison of the Optimal[®] test with PCR for diagnosis of malaria in immigrants. J Clin Microbiol 1999;37:3644-6.
7. **Meiji A, Chiyoko M, Fumie K.** Detection of *Plasmodium falciparum* in human blood by a nested polymerase chain reaction. Am J Trop Med Hyg 1994;51:617-26.
8. **Gary WL, Trevor RJ, Leland SR.** Acridine orange diagnosis of *Plasmodium falciparum*: evaluation after experimental infection. Am J Trop Med Hyg 1994;51:613-6.
9. **Palmer JC, Lindo FJ, Klaskala WI, Quesada JA, Kaminsky R, Baum MK et al.** Evaluation of the Optimal[®] test for rapid diagnosis of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria. J Clin Microbiol 1998; 36:203-6.
10. **van den Ende J, Vervoort T, van Gompel A, Lynen L.** Evaluation of two tests based on the detection of histidine rich protein 2 for the diagnosis of imported *Plasmodium falciparum* malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1998; 92:285-8.
11. **Pieroni P, Mills CD, Ohrt C, Harrington MA, Kain KC.** Comparison of the Parasight-F test and the ICT malaria PF test with the polymerase chain reaction for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1998;92:166-9.
12. **Gaye O, Diouf M, Dansokho EF., McLaughlin G, Diallo S.** Diagnosis of *P. falciparum* malaria using Parasight-F, ICT malaria PF and malaria Ig G ELISA assays. Parasite 1992;5:189-92.
13. **Lema OE, Carte JY, Nagelkerke N.** Comparison of five methods of malaria detection in the outpatient setting. Am J Trop Med Hyg 1999;60:177-82.
14. **Lowe BS, Jeffa NK, New L, Pedersen C, Engbaek K, Marsh K.** Acridine orange fluorescence techniques as alternatives to traditional Giemsa staining for the diagnosis of malaria in developing countries. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1996;90:34-6.
15. **Tahar R, Ringwald P, Basco LK.** Diagnosis of *Plasmodium malariae* infection by the polymerase chain reaction. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1997;91:410-1.
16. **Hunt-Cooke A, Chiodine PL.** Comparison of a parasite lactate dehydrogenase-based immunochromatographic antigen detection assay (Optimal[®]) with microscopy for the detection of malaria parasites in human blood samples. Am J Trop Med Hyg 1999;60:173-6.
17. **The Optimal[®] Principle.** www.malariatest.com. Fecha de consulta: 20 junio 2001.
18. **Oduola AM, Omitowoju GO.** *Plasmodium falciparum*: evaluation of lactate dehydrogenase in monitoring therapeutic responses to standard antimalarial drugs in Nigeria. Exp Parasitol 1997;87:283-9.
19. **Piper R, LeBras J.** Immunocapture diagnosis assay for malaria using *Plasmodium* lactate dehydrogenase (pLDH). Am J Trop Med Hyg 1999;60:109-18.
20. **Jelinek T, Grobush MP.** Sensitivity and specificity of dipstick test for rapid diagnosis of malaria in non immune travellers. J Clin Microbiol 1999;37:721-3.
21. **Quintana M, Piper R, Boling HL, 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;59:868-71.
22. **Susarsanam A, Sitaram U.** Evaluation of Optimal[®], a dipstick test of malaria. Ann Trop Med Parasitol 1998; 92:621-2.
23. **World Health Organization.** A global strategy for malaria control. Geneva: WHO; 1993.
24. **World Health Organization.** Implementation of the global

- malaria control strategy: WHO Technical Report Series 839. Geneva: WHO; 1993.
25. **Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS).** Informe, "Hacer retroceder el paludismo" en la región de la selva húmeda tropical de América del Sur. Lima, Perú, 18-22 noviembre 1999. OPS/HCP/HCT/15/00.
 26. **World Health Organization.** Malaria diagnosis. New perspectives. WHO/CDS/RBM/2000.14; WHO/MAL/2000.1091. Geneva: WHO, 2000.
 27. **Martínez-Bencardino C.** Muestreo. Bogotá: Editorial Ecoe; 1984. p.45-7.
 28. **Martínez-Bencardino C.** Estadística. Bogotá: Editorial Ecoe; 1987. p.599-604.
 29. **Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL.** Guías para usuarios de la literatura médica. III. Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico. JAMA 1994;271:369-91.
 30. **Jenlinek M, Cleroux R.** Epidemiología: principios, técnicas, aplicaciones. Barcelona (España): Salvat Editores; 1987. p.13-32.
 31. **Knapp RG, Miller III MC.** Clinical epidemiology and biostatistics. Pennsylvania (USA): The National Medical Series for Independent Study; 1992.
 32. **Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization.** EpiInfo 6. Un procesador de textos, base de datos y estadísticas para la salud pública. Versión 6.04a. Atlanta (USA): CDC y WHO; 1996.
 33. **Jelinek T, Kilian AH, Henk M, Mughusu EB, Nothdurft HD, Loscher T, et al.** Parasite specific LDH for the diagnosis of *P. falciparum* infection in an endemic area in west Uganda. Trop Med Int Health 1996;1:227-30.
 34. **Mendoza NM, Montoya R, García M, Padilla JC, Bruzón LO, Mendoza E, et al.** Evaluación de campo de una prueba rápida para el diagnóstico de malaria. Biomédica 2001;21:313-9.
 35. **Ferro BE, González IJ, de Carvajal F, Palma GI, Saravia NG.** 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;97:731-5.