

Utilidad de exámenes parasitológicos y serológicos como métodos de diagnóstico de estrogiloidosis humana Ejercicio de metaanálisis

PEDRO HUAPAYA¹, ROXANA SUÁREZ †², YRMA ESPINOZA¹

¹Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrión" – Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESUMEN

OBJETIVO: Realizar un metaanálisis revisando bibliografía publicada en los últimos 20 años, que comparaba directa o indirectamente los métodos de diagnóstico serológico y parasitológico de infección por *Strongyloides stercoralis*. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trató de construir una tabla tetracórica con la cual calcular los valores de sensibilidad y especificidad de la serología, teniendo a los métodos parasitológicos como prueba de oro. Finalmente se seleccionó aquellas referencias que comparaban la técnica de ELISA con los métodos parasitológicos, buscando información que permitiera calcular los valores predictivos positivo y negativo. **RESULTADOS:** Aplicando criterios de selección, fueron elegidas 25 referencias. Los valores predictivos positivo y negativo resultaron 85,33% y 97,83%, respectivamente. **CONCLUSIÓN:** Estos resultados muestran la utilidad potencial del método de ELISA para el diagnóstico de tamizaje de estrogiloidosis, para facilitar estudios en poblaciones que se encuentren expuestas a esta parasitosis potencialmente letal.

Palabras clave: *Strongyloides stercoralis*; estrogiloidiasis; ELISA; diagnóstico; serología.

USEFULNESS OF PARASITOLOGIC AND SEROLOGIC STUDIES IN THE DIAGNOSIS OF HUMAN STRONGYLOIDIASIS. METAANALYSIS EXERCISE

ABSTRACT

OBJECTIVE: To conduct metaanalysis by reviewing bibliographic references published during the last 20 years that directly or indirectly compared serologic and parasitologic diagnostic methods for *Strongyloides stercoralis* infection. **MATERIAL AND METHODS:** We tried to build a tetracoric table to obtain values of serology sensitivity and specificity, choosing parasitologic methods as gold standard. Finally, those references that compared ELISA with parasitologic methods were selected and information was obtained to calculate positive and negative predictive values. **RESULTS:** Twenty-five references were chosen by applying selection criteria. Positive and negative predictive values were 85,33% and 97,83%, respectively. **CONCLUSION:** These results show the potential usefulness of ELISA method as a screening test for strongyloidiasis, in order to facilitate studies in populations exposed to this potentially lethal parasite.

Key words: *Strongyloides stercoralis*; strongyloidiasis; ELISA; diagnosis; serology.

Correspondencia:

Pedro Ernesto Huapaya Herreros
Av. Oscar R. Benavides 5050. Dpto. 204
Urb. Torres de San José – Torre "A"
Bellavista – Callao 2, Perú
E-mail: pedro_huapaya@latinmail.com

INTRODUCCIÓN

Con el fin de comparar la utilidad de los diversos exámenes existentes para el diagnóstico de la infección por el nemátodo *Strongyloides stercoralis* en seres humanos, revisamos bibliografía a partir de una base de datos internacional, buscando trabajos referidos al diagnóstico de esta infección mediante diversas técnicas comparadas unas con otras. Así tenemos el examen directo, concentración por el método de Baermann, el cultivo de Harada-Mori, el cultivo en agar o en carbón vegetal y otros métodos serológicos, principalmente la técnica de inmunoadsorción asociada a enzimas, conocida comúnmente como ELISA. Para poder determinar cuál de estos métodos podría tener mayor valor para ser utilizado en forma masiva para el diagnóstico de tamizaje, es que realizamos un ensayo de metaanálisis, que nos permitiera obtener una mejor idea. Además, consideramos la relación costo-beneficio, que resulta importante en nuestro país, donde los recursos económicos generalmente son limitados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo ubicamos, mediante la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica (PubMed-MEDLINE), un total de 797 referencias con alguna mención a *Strongyloides stercoralis*. Luego, adicionamos al grupo de estudio un total de 93 referencias de nuestro archivo personal y otras 11 provenientes de diversos investigadores amigos interesados en el tema, con las cuales sumamos un total de 901 referencias. Después revisamos los títulos rápidamente para ubicar aquellas que involucraban algún método de diagnóstico, obteniendo 435. Nuevamente se revisó los títulos y parte de los resúmenes y se fue descartando aquellas que representaban reportes de casos aislados, cartas al editor y artículos de revisión bibliográfica; además, aquellos realizados en animales o que revisaban métodos de diagnóstico diversos sin efectuar una comparación entre diferentes técnicas

(aunque no fuera este el objetivo inicial), que utilizaban metodología poco práctica o no validada para el diagnóstico, o que requerían equipamiento y/o entrenamiento del personal excesivamente especializado como para ser usados en estudios de población (análisis de ADN, endoscopia seriada, examen de líquido peritoneal, entre otros). Hecho esto, se obtuvo 45 referencias, de las cuales se descartó todas aquellas que se encontraban en revistas inaccesibles en nuestro país o que estaban redactadas en idiomas distintos al español, inglés o portugués (por razones logísticas). Asimismo, se excluyó aquellas referencias cuyo resumen no estaba disponible. Finalmente quedaron 32 títulos, cuyos resúmenes fueron cuidadosamente revisados para evaluar la metodología utilizada. En la Tabla 1 se resume los criterios de selección utilizados.

Tabla 1. Criterios de inclusión de las referencias revisadas.

-
1. Artículos originales dedicados a comparar métodos de diagnóstico, excluyéndose revisiones, reportes de casos, cartas al editor.
 2. Referencia a dos o más métodos de diagnóstico en forma comparativa (aunque no fuera el objetivo principal).
 3. Estudios realizados en seres humanos, no en animales.
 4. Contener información suficiente que permitiera obtener una tabla 2x2 ó para calcular sensibilidad, y así completar el análisis.
 5. Referencia a métodos de diagnóstico convencionales, es decir, se excluyó técnicas que no hubieran sido validadas previamente.
 6. Estudios realizados dentro de los últimos 20 años (1981-2001).
 7. Estar redactados en español, inglés o portugués, por facilidad logística.
-

Los 32 resúmenes y/o trabajos fueron revisados detalladamente in extenso, para estimar la posibilidad de comparar los métodos en forma adecuada. Cumplido esto, quedamos con 25 re-

ferencias, ya que las restantes 7 habían empleado dos o tres métodos, pero no cuantificaban en forma suficiente los datos de interés.

RESULTADOS

Con las 25 referencias finales (10 resúmenes, 15 in extenso), revisamos y verificamos datos para construir tablas 2x2, para así comparar los distintos métodos utilizados. Los datos obtenidos de sensibilidad y/o especificidad se presentan en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

Se evidencia que los métodos secundarios que son comparados con los parasitológicos son frecuentemente técnicas que se han ido desarrollando en los últimos años, a excepción de las de Baermann (1) y Harada Mori (2,3) que, si bien fueron conocidas desde hace ya largo tiempo, se las compara con fines principalmente académicos. Asimismo tenemos un caso de examen directo del fluido duodenal (4) y un "coprotest" (5) que, al no ser utilizados en forma convencional, se les compara con otros métodos mejor conocidos, con el fin de conocer su utilidad como ayuda diagnóstica. Estos métodos, si bien son sensibles, resultan poco prácticos, ya que no pueden ser empleados en forma rutinaria por demandar cierta sofisticación, que resultaría restrictiva para establecimientos de cierta complejidad. Una excepción a este punto constituye el método de cultivo con carbón vegetal (6), que también mantiene una buena sensibilidad (81,7%) y resulta sumamente módico en comparación con su análogo, el cultivo en agar nutritivo.

Si se considera el costo-beneficio, todos apuntan a enfatizar y difundir el uso del cultivo, como método complementario, al ya reconocido método de Baermann, que, si bien brinda buenos resultados, resulta insuficiente para el diagnóstico cuando se le asocia al cultivo en agar nutritivo (7-12) y últimamente al cultivo en carbón ve-

getal (6). Por ello, una conclusión de este trabajo será difundir que el estudio para descarte de strongiloidosis no será suficiente si no se ha aplicado cuando menos una vez el método de Baermann y algún cultivo de heces, que resultan por su costo totalmente accesibles a diversos niveles de atención de salud, teniendo como desventaja que demandan mayor tiempo de evaluación del paciente, que puede variar entre 5 y 10 días.

Pero, todos los métodos parasitológicos dependen del uso de muestras de heces para poder desarrollarse. Por ello, los agrupamos para enfrentarlos con aquellos que evitarían este material y que nos permitan estimar un diagnóstico en forma indirecta utilizando otro fluido o muestra, ya que existen circunstancias donde es sumamente difícil obtener una muestra de heces para realizar el estudio. Por ello, se nota un incremento en el desarrollo de estudios que buscan la posibilidad de un estudio serológico, básicamente mediante la técnica de ELISA, que en los últimos años ha alcanzado preferencia de los investigadores debido a su metodología sencilla y que no demanda gran sofisticación de equipos. Por eso decidimos revisar aquellos trabajos que comparaban la técnica de ELISA con los demás métodos parasitológicos (13-24).

Revisando nuestros 25 artículos, encontramos un total de 10 con esta característica y que, además, consignaban datos de casos negativos con los cuales establecer la especificidad de la serología (13-16, 20-22, 24, 25). Dejamos de lado el estudio de Costa-Cruz (17), que utilizaba el método de inmunofluorescencia indirecta, que también puede constituirse en una herramienta útil para el diagnóstico por la eficacia que demostró.

Con la información obtenida reproducimos los datos y tratamos de completar la tabla 2x2, para poder calcular luego los valores predictivos positivo y negativo. Todos ellos comparaban al menos dos de los métodos tradicionales con el método de ELISA. Así obtuvimos los valores predictivos que se presenta en la Tabla 3.

Tabla 2. Datos relevantes de los artículos revisados.

	Autor	Método base (a)	Método secundario (b)	Total Positivos	Total Negativos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
1	Abdul-Fattah	Baermann Cultivo 1	ELISA	(a) = 150 (b) = 140	(a) = 66 (b) = 66	92,7	100,0
2	Amato	Faust	Coprotest	(a) = 119 (b) = 115	---	96,6	---
3	Assefa	Directo Concentración	Baermann	(a) = 29 (b) = 123	---	424,1	---
4	Bailey	Directo Cultivo 1	ELISA	(a) = 38 (b) = 37	(a) = 371 (b) = 368	97,4	99,2
6	Conway	Directo Baermann	ELISA	(a) = 40 (b) = 40	(a) = 100 (b) = 80	100,0	80,0
5	Carroll	Directo Baermann	ELISA	(a) = 45 (b) = 38	(a) = 45 (b) = 45	84,4	100,0
7	Costa-Cruz	Directo Baermann	IFI	(a) = 54 (b) = 51	(a) = 69 (b) = 65	94,4	94,2
8	De Paula	Directo Baermann	ELISA	(a) = 3 (b) = 1	(a) = 65 (b) = 64	33,3	98,5
9	Dos Santos	Baermann	Harada Mori	(a) = 121 (b) = 85	(a) = 244 (b) = 244	70,2	100,0
10	Gam	Directo Baermann	ELISA	(a) = 68 (b) = 57	---	83,8	---
11	Genta	Baermann Cultivo 1	ELISA	(a) = 268 (b) = 260	(a) = 571 (b) = 542	97,0	95,0
12	Girard	Baermann	Cultivo 1	(a) = 33 (b) = 28	---	84,8	---
13	Goka	Directo	Fluido duodenal	(a) = 11 (b) = 25	---	227,3	---
14	Jongwutives	Varios	Cultivo 1	(a) = 191 (b) = 186	---	97,4	---
15	Lindo	Baermann Cultivo 1	ELISA	(a) = 20 (b) = 16	(a) = 139 (b) = 130	80,0	93,5
16	Mahdi	Directo Concentración	Harada Mori	(a) = 9 (b) = 15	---	166,7	---
17	Mangali	Directo Cultivo 1	ELISA	(a) = 20 (b) = 19	(a) = 20 (b) = 17	95,0	85,0
18	Moustafa	Directo Baermann	Cultivo 1	(a) = 27 (b) = 54	---	200,0	---
19	Neva	Baermann Cultivo 1	ELISA	(a) = 51 (b) = 43	---	84,3	---
20	Polderman	Baermann	ELISA	(a) = 26 (b) = 26	(a) = 167 (b) = 146	100,0	87,4
21	Salazar	Baermann	Cultivo 1	(a) = 5 (b) = 9	---	180,0	---
22	Sato	Baermann Cultivo 1	ELISA	(a) = 29 (b) = 28	(a) = 100 (b) = 82	96,6	82,0
23	Sato	Baermann Cultivo 1	Cultivo 1	(a) = 256 (b) = 246	---	96,1	---
24	Terashima	Baermann Cultivo 1	Cultivo 1	(a) = 170 (b) = 149	---	87,6	---
25	Terashima	Baermann Cultivo 1	Cultivo 2	(a) = 169 (b) = 138	---	81,7	---

(a) = Método inicial que sirve de base de comparación.

(b) = Método secundario que es comparado con el inicial.

Directo = Examen directo de heces seriado.

Baermann = Examen de concentración de larvas por método de Baermann.

Concentración = Método de concentración y centrifugación con formol sal.

IFI = Inmunofluorescencia indirecta.

Harada Mori = Método de microcultivo empleando papel de filtro.

Faust = Método de concentración que utiliza sulfato de zinc.

Fluido duodenal = Examen del fluido obtenido mediante endoscopia digestiva alta.

Cultivo 1 = Utiliza agar nutritivo en placas o secundariamente en tubos.

Cultivo 2 = Utiliza carbón vegetal en placas.

Coprotest = Método no estandarizado, detecta la presencia de larvas.

ELISA = Prueba de inmunoadsorción asociada a enzimas.

Tabla 3. Valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de ELISA, con respecto a métodos parasitológicos.

Autor	VPP (%)	VPN (%)
Abdul-Fattah	100,0	86,84
Bailey	92,5	99,73
Carroll	100	86,54
Conway	66,7	100,0
De Paula	50,0	96,9
Genta	89,9	98,5
Lindo	64,0	97,01
Mangali	86,36	94,44
Polderman	55,32	100,0
Sato	60,87	98,8
Total	85,33	97,83

Encontramos que, de algunos estudios, se puede calcular valores predictivos poco significativos, lo cual puede derivarse de las condiciones en que fueron realizados los mismos. En el caso de Lindo ⁽²¹⁾, debido a la baja prevalencia de la infección en Jamaica, la selección se realizó a partir de casos positivos de *Strongyloides stercoralis*, buscando a los contactos familiares y peridomiciliarios en el vecindario, a quienes se examinó en sangre y heces para completar la metodología de trabajo. En cuanto a los artículos de Conway ⁽¹⁵⁾ y Polderman ⁽²⁵⁾, los grupos de estudio estaban conformados por ex - prisioneros de la Segunda Guerra Mundial en el Sudeste de Asia, quienes por su condición tuvieron un estado crónico del parasitismo por reinfección continua. En cuanto a los estudios de De Paula ⁽¹⁸⁾ y Sato ⁽²⁴⁾, podríamos atribuir el bajo valor predictivo positivo al pequeño número de individuos evaluados en una zona endémica. En todos vemos que estos factores afectarían la representatividad del grupo de estudio en la población total de la que provenían. Sin embargo, pese a estas consideraciones, podemos resumir los datos y plantear un consolidado de valor predictivo positivo de 85,33% y negativo de 97,83%, que resultan importantes y plantearían la necesidad de realizar otro estudio

diseñado para comprobar esta situación, usando grupos representativos tanto de una zona endémica como no endémica.

A esto último debemos añadir que, si bien en nuestro país el uso de la serología se está difundiendo en diversos problemas de salud, el costo y necesidad de materiales y reactivos aún constituyen limitantes para su desarrollo óptimo, pero que podrían ser eliminados difundiendo su uso en estudios de población, donde retribuirían totalmente la inversión realizada.

Finalizando, se puede plantear las siguientes conclusiones:

1. Existen diversas metodologías para el diagnóstico directo e indirecto de estrongiloidosis humana.
2. Deben combinarse los métodos parasitológicos, para poder asegurar un diagnóstico de certeza positivo o negativo.
3. Los métodos serológicos tienen potencial de ser utilizados como métodos de diagnóstico poblacional o tamizaje, requiriendo ser evaluados en estudios con diseños adecuados para este objetivo.
4. La relación costo-beneficio de los métodos parasitológicos sigue siendo favorable, ya que se encuentran muy difundidos y son accesibles a los distintos niveles de atención.
5. La relación costo-beneficio de los métodos serológicos podría mejorarse notablemente cuando se difunda su uso para la evaluación de grandes poblaciones.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Jorge Alarcón, Coordinador de la Maestría en Epidemiología de la Facultad de Medicina de nuestra casa de estudios, por sus comentarios y sugerencias al respecto del manuscrito de este trabajo.

Asimismo, a los compañeros de estudios de Maestría en Epidemiología de la promoción

2000, por sus aportes y opiniones sobre el trabajo; de la misma forma al personal de la biblioteca del NAMRID por las facilidades brindadas para la búsqueda bibliográfica. Sin todos ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Assefa T, Woldemichael T, Seyoum T. Evaluation of the modified Baermann's method in the laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis*. *Ethiop Med J* 1991; 29(4): 193-8.
- Dos Santos J, Padilha O. Baixa sensibilidade do método de cultura de larvas (Harada-Mori) no diagnóstico da *Strongyloidiase*. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29(1): 51-2.
- Mahdi N, Setrak S, Shiwaish S. Diagnostic methods for intestinal parasites in southern Iraq with reference to *Strongyloides stercoralis*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24(4): 685-91.
- Goka A, Rolston D, Mathan V, Farthing M. Diagnosis of *Strongyloides* and hookworm infections: comparison of faecal and duodenal fluid microscopy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84(6): 829-31.
- Amato Neto V, Campos R, Pinto P, Matsubara L, Braz L, Miyamoto A, Foster R, Do Nascimento S, De Souza H, Moreira A. Evaluation of the usefulness of the Coprotest for parasitologic examination of feces. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1989; 44(4): 153-5.
- Terashima A, Sánchez E, Tello R, Huamán C, Ponce E, Inga L, Canales M, Aguilar J, Demarini J. Empleo de la técnica de Dancescu para el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*. VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Agosto 1999, presentación oral 64, pp. 26.
- Girard de Kaminsky R. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol* 1993; 79(2): 277-80.
- Jongwutiwes S, Charoenkorn M, Sitthichareonchai P, Akaraborvorn P, Putaporntip Ch. Increased sensitivity of routine laboratory detection of *Strongyloides stercoralis* and hookworm by agar-plate culture. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 398-400.
- Moustafa M. An evaluation of the modified agar plate method for diagnosis of *Strongyloides stercoralis*. *J Egypt Soc Parasitol* 1997; 27(2): 571-9.
- Salazar S, Gutierrez C, Berk S. Value of the agar plate method for the diagnosis of intestinal strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 23(4): 141-5.
- Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. *Am Jour Trop Med Hyg* 1995; 53(3): 248-50.
- Terashima A, Sánchez E, Tello R, Huamán C, Ponce E, Inga L, Canales M, Aguilar J, Demarini J. Diagnóstico de *Strongyloides stercoralis* por cultivo en Agar. VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Agosto 1999, presentación oral 63, pp. 26.
- Abdul-Fattah M, Nasr M, Yousef S, Ibraheem M, Abdul-Wahhab S, Soliman H. Efficacy of ELISA in diagnosis of strongyloidiasis among the immune-compromised patients. *J Egyptian Soc Parasitol* 1995; 25(2): 491-8.
- Bailey J. A serological test for the diagnosis of *Strongyloides* antibodies in ex Far East Prisoners of War. *Ann Tropical Med Parasitol* 1989; 83(3): 241-7.
- Conway D, Atkins N, Lilywhite J, Bailey J, Robinson R, Lindo J, Bundy D, Bianco A. Immunodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: a method for increasing the specificity of the indirect ELISA. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 173-6.
- Carroll S, Karthigasu K, Grove D. Serodiagnosis of human strongyloidiasis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981; 75: 706-8.
- Costa-Cruz J, Bullamah C, Goncalves-Pires M, Campos D, Vieira M. Cryp-microtome sections of coproculture larvae of *Strongyloides stercoralis* and *Strongyloides ratti* as antigen sources for the immunodiagnosis of human strongyloidiasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997; 39(6): 313-7.
- De Paula F, de Castro E, Goncalves-Pires M, Marcal M, Campos D, Costa-Cruz J. Parasitological and immunological diagnoses of strongyloidiasis in immunocompromised and non-immunocompromised children at Uberlandia, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(1): 51-5.
- Gam A, Neva F, Krotoski W. Comparative sensitivity and specificity of ELISA and IHA for serodiagnosis of strongyloidiasis with Larval antigens. *Am Jour Trop Med Hyg* 1987; 37(1): 157-61.
- Genta R. Predictive value of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of strongyloidiasis. *Am J Clin Pathol* 1988; 89(3): 391-4.
- Lindo J, Conway D, Atkins N, Bianco A, Robinson R, Bundy D. Prospective evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot methods for the diagnosis of endemic *Strongyloides stercoralis* infection. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51(2): 175-9.
- Mangali A, Chaicumpa W, Nontasut P, Chantavanij P, Tapchaisri P, Viravan Ch. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human strongyloidiasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22(1): 88-92.
- Neva F, Gam A. Comparison of larval antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for strongyloidiasis in humans. *J Infect Dis* 1981; 144(5): 427-32.
- Sato Y, Takara M, Otsuru M. Detection of antibodies in strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 51-5.
- Polderman A, Verweij J, Vetter J, Verburg G, De Geus A. *Strongyloides* infections in former prisoners of war in South-East Asia in the second World War; additional information from serological diagnosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(23):1 174-7.