

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

INFECCIÓN POR *STRONGYLOIDES STERCORALIS*:
METANÁLISIS SOBRE EVALUACIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS
CONVENCIONALES (1980-2013)

Laura Campo Polanco (1), Lina A Gutiérrez (1) y Jaiberth Cardona Arias (2).

(1) Grupo Biología de Sistemas. Escuela de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia.

(2) Grupo de Investigación Salud y Sostenibilidad. Escuela de Microbiología. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

(*) El presente trabajo es un producto derivado del desarrollo de la propuesta de investigación “Diagnóstico molecular de Estrongiloidiasis mediante PCR en tiempo real. Comparación con métodos de diagnóstico tradicionales” aprobado por el Centro de Investigación para el Desarrollo y la Innovación (CIDI), Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia en la convocatoria XIV. código interno de radicado 175-11/11 935A.

Sin conflicto de intereses

RESUMEN

Fundamentos: Las investigaciones sobre los métodos diagnósticos de estrongiloidiasis presentan divergencias en su validez y son incompletas al no reportar datos sobre seguridad, eficiencia y desempeño diagnóstico. El objetivo del trabajo fue evaluar la validez, desempeño, eficiencia y seguridad diagnósticas de cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *Strongyloides stercoralis*.

Métodos: Revisión sistemática con metanálisis, búsqueda exhaustiva y reproducible de literatura en seis bases de datos para el periodo 1980-2013. Se evaluó la calidad de los artículos y se realizó metanálisis con el modelo de efectos aleatorios, calculando sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad, valores predictivos, proporción de resultados falsos, exactitud, razón de odds, índice J de Youden y curva ROC, usando *Meta-DiSc(es)* y *Epidat 3.1*.

Resultados: Se incluyeron 11 estudios con 9.025 individuos. La sensibilidad del método de Baermann fue del 72%, cociente de probabilidad positivo (CP+) 228 y cociente de probabilidad negativo (CP-) 0,32. El en placa de ágar (CPA) presentó una sensibilidad de 89%, CP+ 341 y CP- 0,11. En el examen directo en heces la sensibilidad fue del 21%; el CP+ 67 y el CP- 0,67. La sensibilidad de la concentración formol-éter fue del 48%, el CP+ 110 y el CP- 0,59. Áreas bajo la curva ROC de 0,999 en Baermann y CPA; 0,977 en el examen directo en heces y 0,829 en concentración formol-éter; la especificidad fue de 100% en todas las pruebas.

Conclusiones: Los cuatro métodos parasitológicos convencionales evaluados en este estudio para la detección de *S. stercoralis* pueden ser útiles, sin embargo, resulta más idóneo implementar el en placa de ágar y el método de Baermann.

Palabras clave: *Strongyloides stercoralis*. Estrongiloidiasis. Diagnóstico. Validez. Seguridad. Eficiencia. Evaluación.

Correspondencia

Laura Francisca Campo Polanco
Universidad Pontificia Bolivariana
Calle 78B N° 72A-109
Medellín. Colombia
laura.campolanco@gmail.com

ABSTRACT

Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* Infection. Meta-analysis on Evaluation of Conventional Parasitological Methods (1980-2013)

Background: Research on diagnostic methods have strongyloidiasis divergent validity and incomplete by not reporting data on safety, efficiency and performance diagnosis. Objective: To assess validity, performance, efficiency and safety of four diagnostic conventional parasitological methods for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in the period 1980-2013.

Methods: Systematic review with meta-analysis, exhaustive and reproducible literature search of six databases. Quality of the articles was assessed and meta-analysis was performed under the random effects model, calculating sensitivity, specificity, likelihood ratios, predictive values, proportion of false results, accuracy, odds ratio and Youden index J and ROC curve using *Meta-DiSc(es)* and *Epidat 3.1*.

Results: 11 studies with 9,025 individuals were included. Sensitivity of the Baermann method was 72%, positive likelihood ratio (LR+) 228 and negative likelihood ratio (LR-) 0.32. The agar plate culture (APC) had a sensitivity of 89%, LR+ 341 and LR- 0.11. Stool sensitivity was 21%, LR+ 67 and LR- 0.67. Sensitivity of the formol-ether concentration was 48%, LR+ 110 and LR- 0.59. Areas under the ROC curve were 0.999 in Baermann and APC, 0.977 in the stool and 0.829 in formalin-ether concentration; specificity was 100% in all tests.

Conclusion: The four conventional parasitological methods tested in this study to detect *S. stercoralis* can be helpful; however, agar plate culture and Baermann method are best suited.

Keyword: *Strongyloides stercoralis*. Strongyloidiasis. Diagnostic validity. Safety. Efficiency. Evaluation.

INTRODUCCIÓN

La estrongiloidiasis es una infección parasitaria ocasionada por el nemátodo intestinal *Strongyloides stercoralis*¹ que afecta entre 30 y 100 millones personas en el mundo², alcanzando su mayor prevalencia en países tropicales y subtropicales, donde se estima que puede infectar entre el 10% y el 40% de la población³. Esta parasitosis se relaciona con el bajo desarrollo socioeconómico y las deficiencias higiénicas y sanitarias de las regiones donde este parásito se considera endémico⁴⁻⁶.

La infección con *S. stercoralis* se adquiere mediante la penetración de la larva de tercer estadio o filariforme a través de la piel, generalmente se limita al intestino y puede tener un curso asintomático o presentar manifestaciones clínicas leves con episodios de diarrea aguda⁷. La complejidad del ciclo biológico del parásito le confiere la capacidad de realizar ciclos de autoinfección en el interior del huésped y permanecer viable por largos periodos de tiempo sin que sea necesario un contacto externo con los estadios infectivos para generar enfermedad crónica⁸, etapa en la cual se dificulta la detección del parásito, debido a que la excreción de larvas se torna escasa, intermitente e irregular⁹⁻¹¹.

La estrongiloidiasis crónica suele ser asintomática o puede presentarse con sintomatología leve a moderada, que involucra manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, cutáneas y eosinofilia¹². Si el huésped presenta un estado de inmunosupresión pueden desencadenarse diferentes procesos que conllevan al síndrome de hiperinfección, entre los que se encuentran la autoinfección intensa, que frecuentemente genera complicaciones fatales¹³, las alteraciones en la respuesta inmune humoral y, especialmente, la respuesta celular tipo Th2 tienden a reducir los

niveles de interleucina 4 y 5 e inmunoglobulina E, lo que conlleva a un fallo en la producción de eosinófilos y a la ineficiencia del sistema inmune en la eliminación de parásitos, así como al estímulo en la maduración de las larvas rhabditiformes a filariformes, provocando su replicación y migración a los pulmones y a otros órganos^{14,15}. En la etapa de hiperinfección el diagnóstico es relativamente sencillo, debido a la alta carga parasitaria, pero frecuentemente no es realizado, ya que la inespecificidad de los signos y síntomas dirigen la sospecha hacia otras etiologías¹⁰.

La detección microscópica de las larvas de *S. stercoralis* en las heces puede realizarse por varios métodos³, siendo el examen directo en heces el que se utiliza de manera rutinaria en los laboratorios clínicos, aunque debido a su baja sensibilidad en la detección de este nemátodo, en algunas ocasiones se requieren procedimientos que aumenten la sensibilidad de la prueba, como son el análisis de varias muestras, para aumentar la probabilidad de detección de las larvas^{16,17} o las técnicas de concentración, entre las que se encuentra la técnica de formol-éter, formalina etil acetato y sedimentación espontánea o Hoffman¹⁸⁻²⁰. Otras técnicas utilizadas para el diagnóstico de *S. stercoralis* son la técnica de Bearman y el en placa de ágar²¹. Sin embargo, cada una de ellas presenta divergencias en la sensibilidad reportada por diferentes autores, variando entre 30% y 95%²²⁻²⁴. Otras técnicas, menos utilizadas, son Harada-mori, Ensayos inmunoenzimáticos tipo ELISA e inmunofluorescencia indirecta^{18,25,26}. No obstante, la interpretación de estas pruebas exige mayor cuidado debido a que su sensibilidad y especificidad están condicionadas por el tipo de inmunoglobulina que se detecta y la población en la que es utilizada. Además se pueden producir reacciones cruzadas con otros helmintos y no permiten diferenciar entre las

infecciones actuales y las pasadas². Igualmente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también se ha utilizado como método diagnóstico, presentando diferencias en la sensibilidad obtenida en diferentes ensayos²⁷⁻²⁹.

La utilización del método de Baermann y el en placa de ágar ha sido frecuente en el diagnóstico de *S. stercoralis*^{24,30-32} y múltiples estudios han comparado su utilidad diagnóstica y la de otros métodos, como el examen directo en heces y la concentración formol-éter³³. La mayoría de las investigaciones solo evalúan la validez diagnóstica en términos de sensibilidad y especificidad del método, lo que resulta limitado en la medida en que estos parámetros no son suficientes para la toma de decisiones clínicas, al obstar otros criterios relevantes en la evaluación de pruebas diagnósticas, tales como el desempeño, la eficiencia y la seguridad. Es decir, la mayoría de estudios sobre evaluación diagnóstica de *S. stercoralis* no presentan valores predictivos, la proporción de pacientes correctamente diagnosticados, la proporción de resultados falsos, las razones de verosimilitud, la razón de odds diagnóstica, el índice J de Youden y las curvas ROC.

Los aspectos descritos justifican la realización de un metanálisis que permita analizar los resultados de artículos que aborden este tema, mediante una metodología con criterios claros para la selección y recolección de la información, disminuyendo los sesgos de selección y de extracción, y aumentando la precisión, la potencia y la validez externa de las conclusiones^{34,35}.

El objetivo de la investigación fue evaluar la validez, el desempeño, la exactitud y la seguridad diagnósticas de cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis* en el periodo 1980-2013.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Revisión sistemática de la literatura con metanálisis.

Búsqueda de información. Se incluyeron artículos originales publicados entre 1980 y 2013 que incluyeran los términos de búsqueda en el título y el resumen, que abordaran el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis* en humanos, en los que se reportara la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico Baermann, en placa de ágar, examen directo en heces y la concentración formol-éter, que estuvieran registrados en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, EMBASE, LILACS, Scielo y OVID (Global health y Ovid Medline). Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos mencionadas y en la Biblioteca Cochrane para revisiones sistemáticas (EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews), empleando los siguientes términos en título y resumen: [Strongyloides stercoralis y diagnóstico] y [Estrongiloidiasis y diagnóstico y sus equivalentes] que estuvieran escritos en inglés o portugués, divididas en dos rutas de búsqueda diferentes: Strongyloides stercoralis AND diagnosis y Strongyloidiasis AND diagnosis. Se realizó una búsqueda inicial sin la aplicación de ningún filtro con el fin de establecer el número total de resultados identificados en las diferentes bases de datos. Posteriormente se aplicaron los filtros disponibles para cada una de las bases de datos y el total de referencias encontradas fueron exportadas al programa EndNote Web (Thomson Reuters) para la eliminación de duplicados.

Criterios de inclusión: estudios observacionales publicados entre los años 1980 y 2013 donde se reportara la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico Baermann, en placa de ágar, examen directo en heces y la concentración formol-éter y que especificaran el protocolo de ejecución de las técnicas diagnósticas.

Criterios de exclusión: no se incluyeron los artículos que evaluaban pruebas diferentes a las convencionales para diagnóstico de *S. stecoralis*, los que presentaron problemas de validez interna o externa por no controlar sesgos de información y selección, los que no hubiesen realizado cegamiento entre evaluaciones o que no definieron la prueba de referencia. De esta manera se controló el sesgo de cada estudio individual. Para determinar la calidad de los estudios elegibles se emplearon los criterios de la guía QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)³⁶ y se seleccionaron específicamente los que cumplieran 10 o más de los 14 ítems estipulados. Con esto se garantizó una elevada calidad metodológica, por lo que no fue necesario hacer análisis por subgrupos según el grado de calidad metodológica de los estudios individuales.

Asimismo se determinaron las variables a analizar en cada estudio: i) Lugar de estudio; ii) Tipo de población; iii) Edad de los participantes en el estudio; iv) Técnica evaluada; v) Prueba o pruebas de referencia empleadas; vi) Número de sujetos estudiados clasificados en verdaderos positivos (individuos con la infección que presentan un resultado positivo); vii) Número de sujetos estudiados clasificados como falsos positivos (individuos sin la infección que presentan un resultado positivo); viii) Número de sujetos estudiados clasificados como falsos negativos (individuos con la infección que presentan un resultado negativo); ix) Número de sujetos estudiados clasificados como verdaderos negativos (individuos sin la infección que presentan un resultado negativo). Para la extracción de la información se diseñó una hoja de cálculo en formato Excel (Microsoft Office) la cual fue diligenciada independientemente por dos investigadores, para garantizar la reproducibilidad en la extracción de los datos.

Recolección de la información. Se realizó una búsqueda por sensibilidad, realizando una inicial sin límites y posteriormente aplicando los filtros propios de cada base de datos para disminuir la cantidad de artículos identificados que se podría importar desde el programa End-Noteweb para la eliminación de duplicados, para obtener el mayor número de estudios posibles indizados en las bases de datos bibliográficas y garantizar la exhaustividad del protocolo de investigación efectuado.

La recolección de la información la realizaron dos investigadores de forma independiente para garantizar la reproducibilidad de los resultados y la selección de los artículos. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los estudios que cumplieran los criterios de inclusión fueron leídos en su totalidad para determinar el número de investigaciones que se incluirían en la síntesis cualitativa y cuantitativa, posterior a la aplicación de los criterios de exclusión. De los manuscritos incluidos se realizó la extracción de información sobre lugar de estudio, tipo de población, edad, técnica evaluada, prueba o pruebas de referencia y número de sujetos estudiados clasificados en verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos. Dicha extracción se realizó con base en una hoja de registro estandarizada en Excel, diligenciada por dos investigadores de forma independiente, la cual se evaluó con índices kappa de 1,00 para las variables cualitativas y coeficiente de correlación intraclase de 1,00 para las cuantitativas.

Análisis de la información. La validez de las cuatro pruebas se evaluó con la sensibilidad, la especificidad y las razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad (CP), los cuales se interpretaron con base en las siguientes categorías: i) excelente

ayuda en el diagnóstico: CP- <0,1 y CP+ >10; ii) buena ayuda diagnóstica o de importancia clínica: CP- entre 0,1-0,2 y CP+ 5-10; iii) poca ayuda al clínico: CP- entre 0,21 y 0,5 CP+ entre 2 y 5 y iv) la prueba no presentaba capacidad discriminante para CP- entre 0,51 y 1 o CP+ entre 1 y 2. Adicionalmente se realizaron curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para calcular el área bajo la curva de cada técnica, usando la constante del modelo de Moses y el modelo mínimos cuadrados no ponderados. Se categorizó como buena para valores entre 0,75 y 0,89; muy buena entre 0,90 y 0,95 y excelente a partir de 0,96. El desempeño de los métodos parasitológicos se estimó a partir del análisis de los valores predictivos y la proporción de resultados falsos. La información relacionada con los positivos verdaderos y falsos y los negativos verdaderos y falsos fueron almacenados y analizados en una base de datos en el software *Meta-analysis of studies of evaluations of Diagnostic and Screening tests Meta-DiSc(es)*. Se empleó el método de aglomeración con el estadístico Prueba Q (χ^2) de DerSimonian-Laird (REM), se agregó 0,5 a las celdas con cero, se calcularon los intervalos de confianza del 95% con corrección por sobredispersión. La eficiencia o exactitud se estimó mediante la evaluación del porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados y la Razón de Odds Diagnóstica (ORD) (tomándola como de pésima utilidad para valores cercanos a 1,0 y de excelente utilidad para discriminar a los sujetos sanos de los infectados con valores mayores a 100). Mientras que para valorar el rendimiento de la prueba se estimó el Índice J de Youden (se calificaron como excelentes los valores cercanos a 1,0). En todos los parámetros se calcularon intervalos de confianza del 95%.

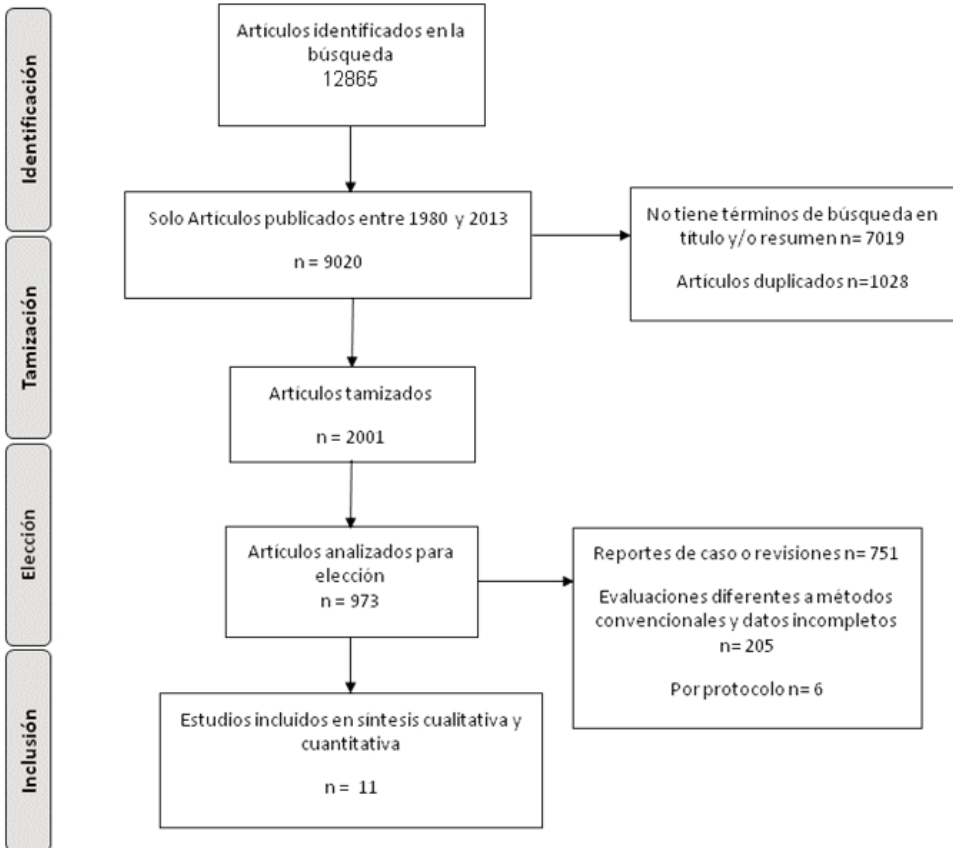
Se determinó la heterogeneidad u homogeneidad de los metanálisis de cada parámetro de la evaluación diagnóstica a

través del estadístico Q de Cochran que sigue una distribución χ^2 y para el análisis de sensibilidad se estableció el porcentaje de peso de cada estudio individual sobre el resultado global del CP+, CP- y ORD. Además, en el software *Meta-DiSc(es)* se realizaron los *Forest Plot* para la sensibilidad, especificidad, CP+, CP- y ORD de las pruebas identificadas, como resultado total del metanálisis para evidenciar efectos individuales y el efecto global, con sus respectivos intervalos de confianza. Se debe precisar que el *Meta-DiSc(es)* no presenta los resultados relacionados con los valores predictivos, la proporción de resultados falsos, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados ni el índice J de Youden, por lo que estos parámetros, con sus respectivos intervalos de confianza, fueron calculados con el Programa para análisis Epidemiológico de Datos Tabulados de la Organización Panamericana de la Salud (EPIDAT) versión 3.1, tanto para los estudios individuales como para el resultado global de las pruebas analizadas. En todos los análisis se tomó una significación estadística de 0,05.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 12.863 publicaciones, las cuales se redujeron a 2.001 a partir de la aplicación de criterios como la temporalidad y la inclusión de términos de búsqueda en título y resumen. De ellos 1.028 eran duplicados. 973 artículos fueron sometidos a evaluación del resumen y 18 artículos fueron seleccionados para la evaluación del texto completo. Finalmente, después de aplicar los criterios de la guía QUADAS, se obtuvo un total de 11 artículos que fueron incluidos en el metanálisis (tabla 1). El 64% de los estudios (7/11) se realizó en América y de estos 5 fueron realizados en Suramérica. Los trabajos incluían personas de todas las edades en un rango entre 1 y 86 años, 6 estudios procedían de

Figura 1
Algoritmo de selección de los artículos



población general. Los 5 estudios restantes incluían niños, población indígena, individuos con eosinofilia periférica y personas que presentaban diferentes condiciones de base que podían predisponer a la estrongiloidiasis. Un ejemplo de ello era un estudio que se realizó en personas con VIH/SIDA³⁷ y otro en personas alcohólicas³⁸ (tabla 2).

En ningún estudio se empleó una única técnica como prueba de referencia sino una combinación de métodos diagnósti-

cos para identificar a los individuos infectados por parásitos intestinales y a los no infectados. El metanálisis se realizó para un total de 9.025 individuos. En 2.459 (27,2%) se evaluó el método de Baermann, en 1.556 (17,2%) el examen directo en heces, en 3.563 (39,5%) el método diagnóstico utilizado fue en placa de ágar y en 1.447 (16%) concentración formol-éter. El total de personas infectadas fue de 1.479 sujetos (16,4%) y el de personas sin parasitismo intestinal de 7.546 (83,6%) mientras que el número de personas sin

Tabla 1
Frecuencia de artículos hallados mediante la aplicación del protocolo de investigación

Fuente	Términos de búsqueda		Total
	<i>Strongyloides stercoralis</i> AND diagnosis	Strongyloidiasis AND diagnosis	
PubMed			
Sin límite	998	1.773	67
Humanos	905	1.399	
Texto completo gratis	221	254	
Límite de tiempo	216	235	
Título y resumen	33	34	
Embase			
Sin límite	1.459	1.783	718
Año de publicación	947	1.034	
Solo artículos	357	361	
ScienceDirect			
Sin límite	1.767	1453	70
Revista	1.389	1147	
Título y resumen	34	36	
OID			
Sin límite	1.546	1.794	856
Año de publicación	1.456	1.622	
Solo artículos	1.381	1.521	
Texto completo	391	465	
LILACS			
Sin límite	120	101	221
Scielo			
	40	29	69
Total		12.683	2.001
Sin duplicados		973	

parasitismo intestinal con cada uno de los métodos fue 2.094 con Baermann, 1.245 con examen directo en heces, 3.029 con en placa de ágar y 1.178 en concentración formol-éter (tabla 3).

Al analizar el porcentaje de peso de cada estudio mediante la evaluación de los cocientes de probabilidad y las razones de odds diagnósticas se observó que en los estudios que evaluaron el método de Baermann se halló un porcentaje similar para los cocientes de probabilidad positivos, sin embargo, en los cocientes de probabilidad negativos y la ROD se

encontró una variación en los datos correspondientes a estos estimativos.

En el metanálisis de la sensibilidad se obtuvo una medida global del 72% (IC 95%=67%-76%) para el método de Baermann, del 89% (IC 95%=86%-92%) para en placa de ágar, del 21% (IC 95%=16%-26%) en el examen directo en heces y del 48% (IC 95%=42%-54%) en formol-éter. Con todos los métodos hubo heterogeneidad entre los estudios incluidos (figura 2). En los cuatro métodos diagnósticos la especificidad fue del 100%.

El cociente de probabilidad positivo fue 228 (IC 95%=90-576) en el método de Baermann, 341 (IC 95%=142-818) en el en placa de ágar, 67 (IC 95%=19-239) en el examen directo en heces y 110 (IC 95%=20-604) en formol-éter, con resultados homogéneos en los estudios incluidos en la evaluación de las cuatro técnicas (figura 3). Por su parte, el cociente de probabilidad negativo fue 0,32 en el método de Baermann; 0,11 en en placa de ágar; 0,67 en el examen directo en heces y 0,59 en formol-éter, con hallazgos heterogéneos en cada una de las técnicas evaluadas (figura 4).

Las áreas bajo las curvas ROC halladas fueron 0,999 en los métodos de Baermann y en placa de ágar; 0,977 en el examen directo en heces y 0,829 en formol-éter (figura 5).

La ROD fue de 928 en el método de Baermann, 3.489 en el en placa de ágar, 111 en el examen directo en heces y 196 en la concentración formol-éter (tabla 4), con resultados que evidencian la homogeneidad entre los estudios individuales que evaluaron cada una de las técnicas (p Cochran Q > 0,05).

En cuanto a la evaluación de parámetros como el desempeño, la eficiencia y la seguridad de cada uno de los cuatro méto-

Tabla 2
Descripción de los estudios analizados para los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis* en el periodo 1980-2013

Autor	Año	País	Población	Rango de edad
Método de Baermann				
Catarinella G ³⁸	1989	Costa Rica	Alcohólicos	Adultos
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47
Marchi B ³⁷	2003	Brasil	Con y sin VIH	18-40
Lau C ⁵⁵	2005	Perú	Indígenas	1-75
Steinmann P ⁵⁶	2007	China	General	4-84
Becker S ⁵⁷	2011	Costa de Marfil	General	13-75
Ines E ⁵⁸	2011	Brasil	General	Sin dato
Khieu V ⁵⁹	2013	Camboya	Niños	6-19
en placa de ágar				
Salazar S ⁶⁰	1995	Estados Unidos	Pacientes con eosinofilia	Sin dato
Ines E ⁵⁸	2011	Brasil	General	Sin dato
Marchi B ³⁷	2003	Brasil	Con y sin VIH	18-40
Becker S ⁵⁷	2011	Costa de Marfil	General	13-75
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Lau C ⁵⁵	2005	Perú	Indígenas	1-75
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47
Steinmann P ⁵⁶	2007	China	General	4-84
Khieu V ⁵⁹	2013	Camboya	Niños	6-19
Jongwutiwes S ⁶¹	1999	Tailandia	General	5-86
Examen directo en heces				
Catarinella G ³⁸	1989	Costa Rica	Alcohólicos	Adultos
Jongwutiwes S ⁶¹	1999	Tailandia	General	5-86
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47
Lau C ⁵⁵	2005	Perú	Indígenas	1-75
Concentración formol-éter				
Catarinella G ³⁸	1989	Costa Rica	Alcohólicos	Adultos
Jongwutiwes S ⁶¹	1999	Tailandia	General	5-86
Figuera L ⁵³	2002	Venezuela	General	1-50
Ribero Z ⁵⁴	2002	Venezuela	General	1-47

dos parasitológicos convencionales evaluados para la detección de la infección por *S. stercoralis* se hallaron los siguientes valores: i) en el método de Baermann el valor predictivo negativo fue 93%, la proporción de falsos negativos 37%, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados 93% y el Índice J de Youden de 0,7; ii) En placa de ágar pre-

sentó un valor predictivo negativo de 98%, proporción de falsos negativos 11%, porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados 98% e Índice J de Youden de 0,9; iii) en el examen directo en heces, el valor predictivo negativo observado fue de 83%, la proporción de falsos negativos 79%, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados

Tabla 3
Descripción de los valores diagnósticos y el porcentaje de peso de cada estudio en los resultados globales de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*

Autor	VP / (VP+FN)	VN / (VN+FP)	Porcentaje de Peso		
			CP+	CP-	ORD
Método de Baermann					
Ines E ⁵⁸	31/42	592/592	11,1	12,6	11,9
Marchi B ³⁷	16/33	391/391	11,0	14,3	11,9
Becker S ⁵⁷	26/37	255/255	11,1	12,7	11,9
Figuera L ⁵³	16/24	76/76	11,1	12,0	11,6
Lau C ⁵⁵	25/42	67/67	11,2	14,0	12,0
Catarinella G ³⁸	35/36	170/170	11,2	4,3	9,9
Ribero Z ⁵⁴	7/18	38/38	10,9	13,9	11,4
Steinmann P ⁵⁶	21/21	159/159	11,2	1,7	7,1
Khieu V ⁵⁹	84/112	346/346	11,2	14,4	12,2
en placa de ágar					
Salazar S ⁶⁰	13/14	211/211	10,0	9,0	8,8
Ines E ⁵⁸	40/42	592/592	10,0	9,9	10,0
Marchi B ³⁷	23/33	391/391	9,9	11,5	11,3
Becker S ⁵⁷	17/37	255/255	9,9	11,7	11,5
Figuera L ⁵³	24/24	76/76	10,1	5,8	6,0
Lau C ⁵⁵	40/42	67/67	10,1	9,9	9,9
Ribero Z ⁵⁴	16/18	38/38	10,1	10,0	9,8
Steinmann P ⁵⁶	19/21	159/159	10,0	10,0	9,9
Khieu V ⁵⁹	99/112	346/346	10,0	11,5	11,6
Jongwutiwes S ⁶¹	186/191	894/894	10,0	10,8	11,1
Examen directo en heces					
Figuera L ⁵³	13/24	76/76	20,6	15,0	20,2
Lau C ⁵⁵	2/42	67/67	17,7	26,5	18,0
Catarinella G ³⁸	20/36	170/170	20,7	17,2	20,8
Ribero Z ⁵⁴	9/18	38/38	20,6	14,2	19,6
Jongwutiwes S ⁶¹	20/191	984/984	20,4	26,9	21,3
Concentración formol-éter					
Catarinella G ³⁸	9/36	170/170	24,8	27,4	25,1
Figuera L ⁵³	5/24	76/76	24,4	27,0	24,4
Ribero Z ⁵⁴	11/18	38/38	25,4	17,6	24,4
Jongwutiwes S ⁶¹	104/191	894/894	25,4	28,1	26,0

VP: Verdaderos Positivos. FN: Falsos Negativos. VN: Verdaderos Negativos. FP: Falsos Positivos. CP+: Cociente de Probabilidad Positivo. CP-: Cociente de Probabilidad Negativo. ORD: Razón de Odds Diagnóstica.

84% y el Índice J de Youden de 0,2, y finalmente iv) en el método de formol-éter el valor predictivo negativo fue 89%, proporción de falsos negativos 52%, porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados 90% e Índice J de Youden de 0,5 (tabla 4). La proporción de falsos

positivos fue 0 en todos los estudios y el valor predictivo positivo del 100%, con los siguientes intervalos de confianza: Baermann 85%-100%, en placa de ágar 99%-100%, examen directo en heces 94%-100% y concentración formol-éter 97%-100%.

Figura 2

Metanálisis de la Sensibilidad de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*. A. Método de Baerman. B. en placa de ágar. C. Examen directo en heces. D. Concentración formol-éter

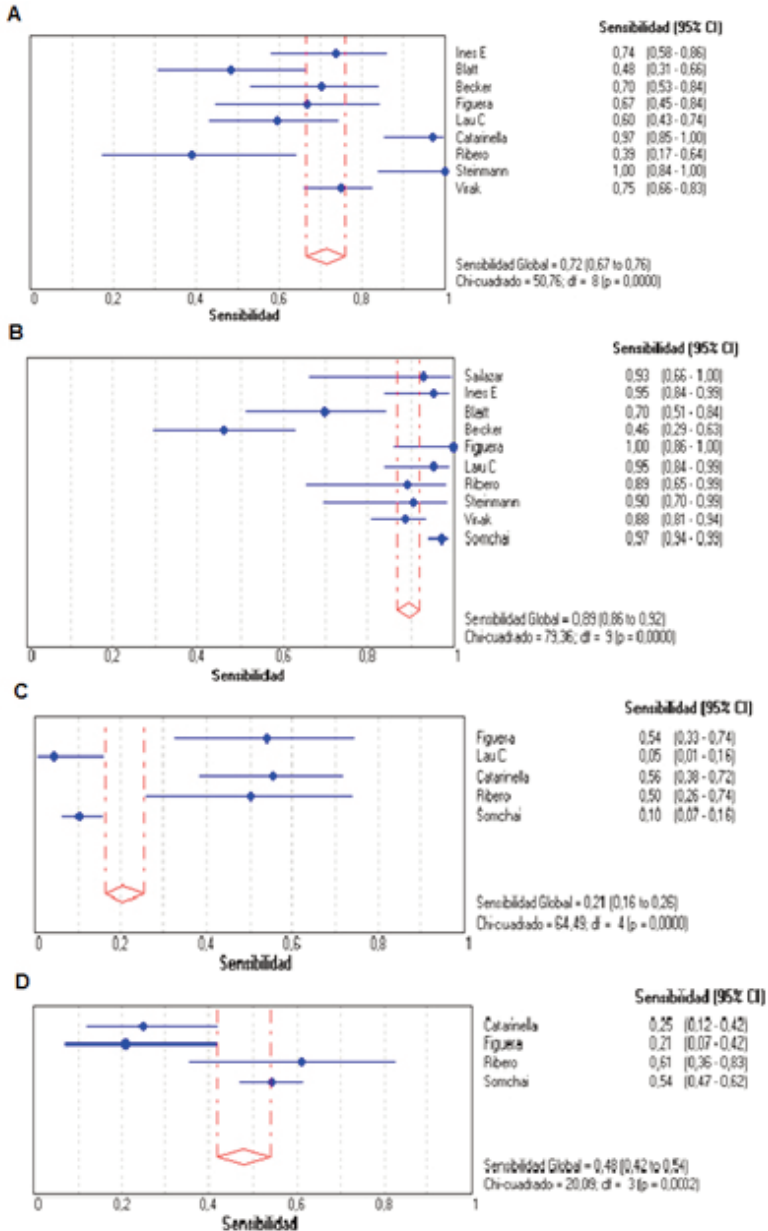


Figura 3
Metanálisis de los Cocientes de Probabilidad Positivos de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*.
A. Método de Baerman. B. en placa de ágar. C. Examen directo en heces. D. Concentración formol-éter

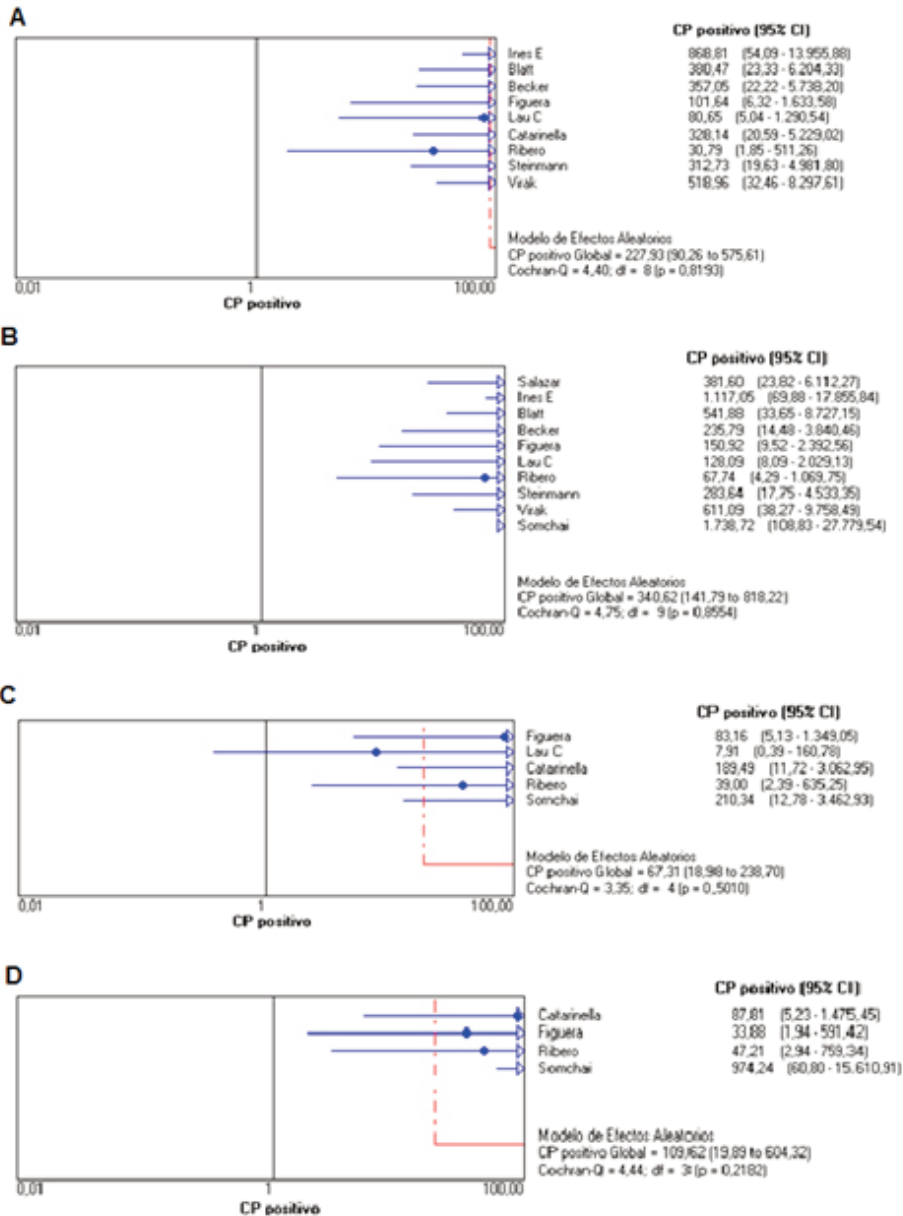


Figura 4

Metanálisis de los Cocientes de Probabilidad Negativos de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*.

A. Método de Baerman. B. en placa de ágar. C. Examen directo en heces. D. Concentración formol-éter

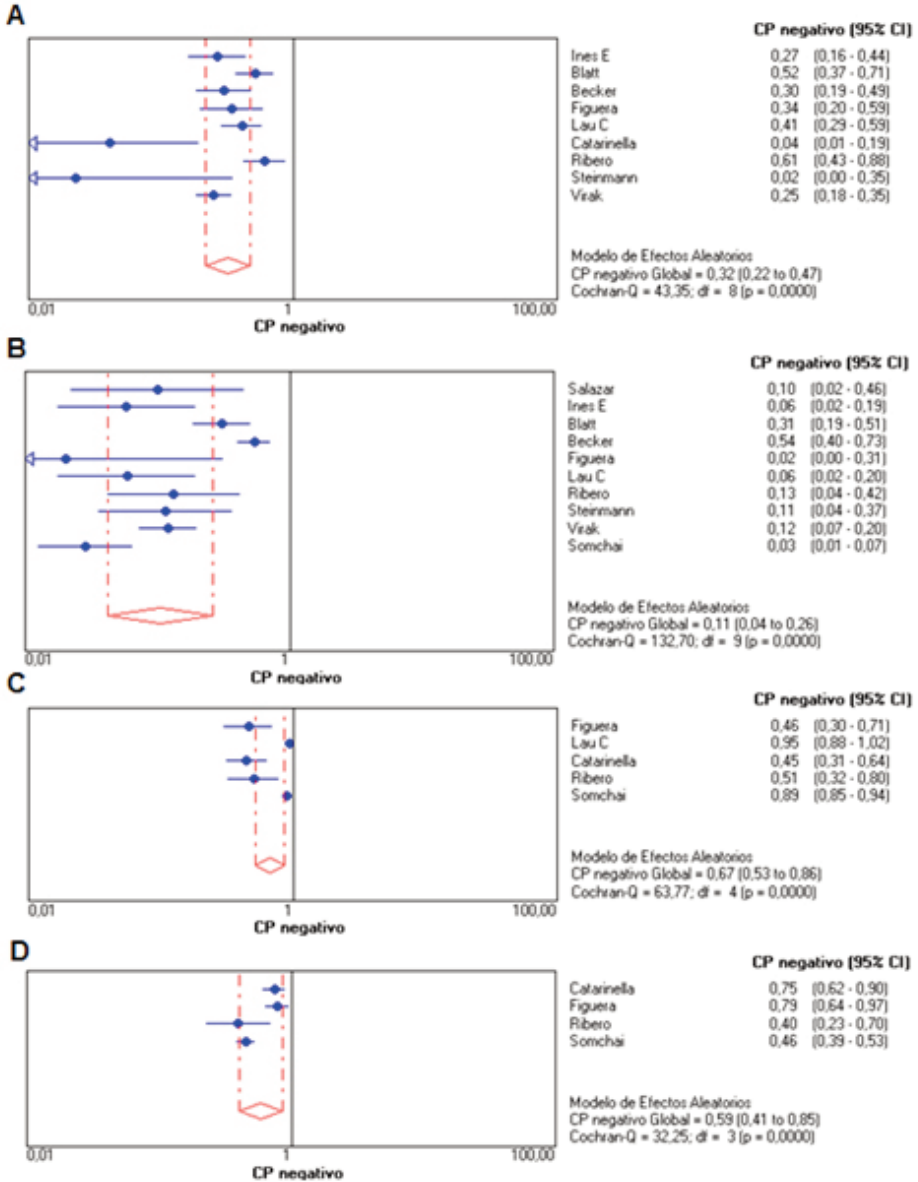


Figura 5
Metanálisis de las Curvas ROC de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*. A. Método de Baerman. B. en placa de Ágar. C. Examen directo en heces; D. Concentración formol-éter

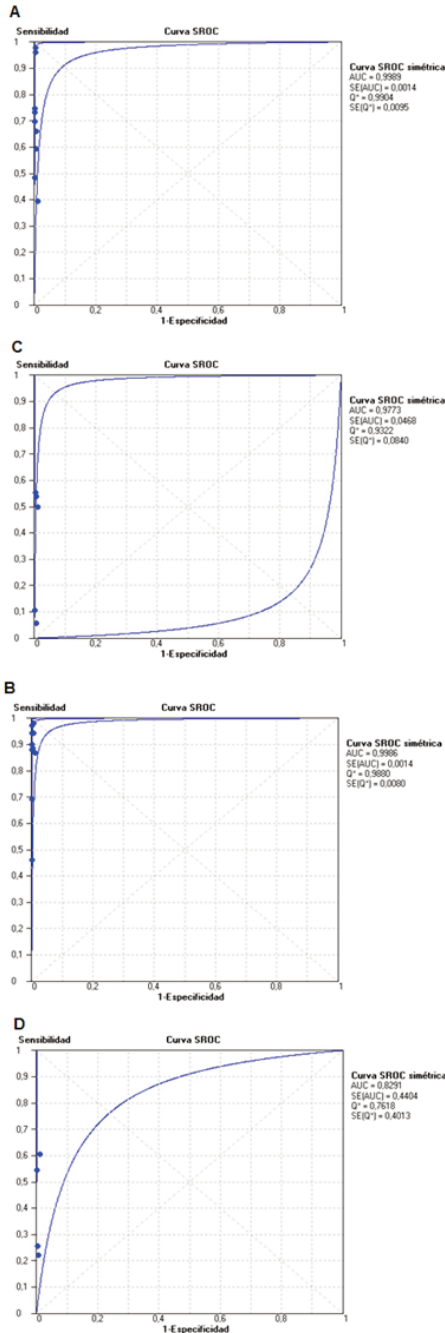


Tabla 4
Evaluación diagnóstica de los cuatro métodos parasitológicos convencionales para la detección de la infección por *S. stercoralis*

Autor	ORD	VPN (IC95%)	PFN (IC95%)	PPCD (IC95%)	Índice J de Youden
Método de Baermann					
Ines E ⁵⁸	3.245(187;>10 ³)	98 (97-99)	26 (15-41)	98 (97-99)	0,7
Marchi B ³⁷	738(43;>10 ³)	100 (81-100)	52 (35-68)	96 (94-98)	0,5
Becker S ⁵⁷	1.177(68;>10 ³)	100 (93-98)	96 (94-98)	96 (94-98)	0,7
Figuera L ⁵³	297(16;5405)	91(82-95)	33 (18-53)	92 (85-96)	0,7
Lau C ⁵⁵	197(11;3393)	80 (70-87)	41(27-56)	84 (76-90)	0,6
Catarinella G ³⁸	8.070(322;>10 ³)	99 (97-100)	2,8 (0,5-14)	100 (97-100)	1,0
Ribero Z ⁵⁴	50(3,0;947)	78 (64-7)	61(39-80)	80 (68-89)	0,4
Steinmann P ⁵⁶	1.3717(265;>10 ³)	100 (98-100)	0 (0-15)	100 (98-100)	1,0
Khieu V ⁵⁹	2.054(124;>10 ³)	93 (89-95)	25 (18-34)	94 (91-96)	0,8
Total	928(298;2894)	93 (86-97)	37 (27-51)	93 (89-96)	0,7
en placa de ágar					
Salazar S ⁶⁰	3807(148;>10 ³)	100(97-100)	7,1(1,3-32)	100(98-100)	0,9
Ines E ⁵⁸	19197(906->10 ³)	100(99-100)	4,8(1,3-16)	100(99-100)	1,0
Marchi B ³⁷	1752(99;>10 ³)	98(96-99)	30(17-47)	98(96-99)	0,7
Becker S ⁵⁷	436(25;7518)	93(89-95)	54(38-59)	93(90-96)	0,5
Figuera L ⁵³	7497(145;>10 ³)	100(92-100)	0(0-14)	100(96-100)	1,0
Lau C ⁵⁵	2187(102;>10 ³)	97(90-99)	4,8(1,3-16)	98(94-100)	1,0
Ribero Z ⁵⁴	508(23;>10 ³)	95(84-99)	11(3,1-33)	96(88-99)	0,9
Steinmann P ⁵⁶	2488(115;>10 ³)	99(96-100)	9,5(2,7-30)	99(96-100)	0,9
Khieu V ⁵⁹	5107(301;>10 ³)	96(94-98)	12(6,9-17)	97(95-98)	0,9
Jongwutiwes S ⁶¹	60663(3340;>10 ³)	99(99-100)	2,6(1,1-6)	100(99-100)	1,0
Total	3489(1325;9185)	98 (98-99)	10,7(8-14)	98(98-99)	0,9
Examen directo en heces					
Figuera L ⁵³	180(10;3232)	80(80-87)	79(60-91)	81(72-88)	0,2
Lau C ⁵⁵	8,3(0,4;178)	63(53-71)	95(84-99)	63(54-72)	0,0
Catarinella G ³⁸	423(25;7328)	91(87-95)	44(30-60)	92(88-95)	0,6
Ribero Z ⁵⁴	77(4;1444)	81(68-90)	50(29-71)	84(72-91)	0,5
Concentración formol-éter					
Catarinella G ³⁸	118(7;2082)	86(81-90)	75(56-86)	87(82-91)	0,3
Figuera L ⁵³	43(3;814)	80(80-87)	79(60-91)	81(72-88)	0,2
Ribero Z ⁵⁴	118(6;2227)	84(71;92)	37(20-61)	88(76-94)	0,6
Jongwutiwes S ⁶¹	2137(132;>10 ³)	91(89-93)	46(39-53)	92(90-94)	0,5
Total	196(31;1244)	89(88-91)	52(46-58)	90(89-92)	0,5

VPN: Valor Predictivo Negativo. PFN: Proporción de Falsos negativos. PPCD: Proporción de Pacientes Correctamente Diagnosticados. ORD: Razón de Odds Diagnóstica

DISCUSIÓN

Este metanálisis evidencia que la técnica con mejor validez, desempeño, eficiencia y rendimiento diagnóstico es el en placa de ágar, seguido de la técnica de Baermann. El

examen directo en heces presenta los peores resultados con una validez que refleja su baja capacidad para discriminar entre los individuos infectados con *S. stercoralis* de los no infectados, su desempeño fue deficiente y el rendimiento muy bajo. El método de con-

centración formol-éter presentó una baja sensibilidad, un cociente de probabilidad negativo que pone de manifiesto su baja capacidad para discriminar entre individuos sin infección y los infectados y una elevada proporción de falsos negativos.

Con los datos expuestos se genera evidencia científica de alto grado que indica que entre los cuatro métodos parasitológicos convencionales evaluados para la detección de la infección por *S. stercoralis*, el diagnóstico etiológico se debería realizar preferiblemente con el en placa de ágar o con la técnica de Baermann. A pesar de que el examen directo en heces y el método de concentración formol-éter presentaron valores aceptables para la ORD, el CP positivo, el área bajo la curva ROC y la proporción de pacientes correctamente diagnosticados, no se recomienda su utilización para el diagnóstico, ya que estos parámetros se explican por sus buenos resultados en las personas sin infección (especificidad del 100%) pero presentan rendimiento, desempeño y validez diagnóstica bajos.

Cabe aclarar que entre las geohelminCIAS, la strongiloidiasis es una enfermedad desatendida, debido a que es una infección que se presenta principalmente en las regiones tropicales, en poblaciones de bajos recursos^{2,4} y a que su diagnóstico tiene múltiples dificultades relacionadas con la recolección, conservación y procesamiento de las muestras, así como con la elección acertada de la técnica diagnóstica^{5,39,40}. Con respecto a este último tópico, en esta revisión se observó que las limitaciones relacionadas con los métodos que implican la visualización directa del parásito fueron superadas al tomar como prueba de referencia un conjunto de técnicas y métodos que permiten la detección de varias formas parasitarias en forma simultánea o separada.

Uno de los hallazgos centrales de esta investigación radica en la recomendación de la utilización del en placa de ágar como método de elección en el diagnóstico de strongi-

loidiasis, ya que permite la visualización del rastro dejado por el nemátodo sobre la superficie del ágar, luego de depositar en el centro 2-4gr de materia fecal²⁴. Sin embargo, no se utiliza de manera rutinaria en los laboratorios clínicos debido a que es considerado como un método laborioso que requiere experiencia para su lectura e interpretación, el tiempo de generación de resultados suele ser desfavorable debido a que puede tardar entre 24 y 72 horas para obtener un resultado fiable^{7,16,24}, sumado al bajo costo de los métodos examen directo en heces y de concentración, debido al uso de menos insumos en su elaboración, lo que podría explicar la elevada frecuencia de uso de estas técnicas diagnósticas con una lectura más rápida, aunque se sabe que su utilidad diagnóstica es muy baja⁴¹.

Basado en el número de estudios realizados y el total de individuos incluidos en cada uno, la técnica más empleada para el diagnóstico de strongiloidiasis en investigaciones sobre este parásito fue el en placa de ágar, seguida por el método de Baermann. Asimismo, el método menos utilizado fue el de concentración formol-éter, lo cual puede deberse a que no se considera una prueba específica para la detección de *S. stercoralis*, aunque es ampliamente utilizada en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de las parasitosis intestinales en general^{42,43}.

En contraste, el examen directo en heces, es una técnica sencilla y de bajo costo que resulta útil para el diagnóstico rutinario de las parasitosis intestinales⁴⁴. Sin embargo, en la detección de *S. stercoralis* presentó los peores resultados de validez, desempeño, eficiencia y rendimiento, a pesar de que algunos autores refieren que estas propiedades diagnósticas podrían mejorar al tomar mínimamente 7 muestras seriadas^{5,32} y que podría potenciarse su validez diagnóstica si se usa de manera conjunta con la implementación de técnicas de concentración como la de formol-éter o la técnica de concentración de formalina- etil- acetato⁴⁵.

En la actualidad se han desarrollado diferentes pruebas inmunológicas que incluyen ELISA, inmunofluorescencia indirecta y métodos de aglutinación, entre otras. Todos presentan diferentes valores de sensibilidad y especificidad en la detección de *S. stercoralis*, esto puede ser debido a la falta de una buena prueba de referencia para comparar los resultados obtenidos con los diferentes métodos utilizados en la evaluación de dichas pruebas. Por ello el empleo del inmunodiagnóstico para la detección de *S. stercoralis* en laboratorios clínicos depende sobre todo de superar las limitaciones presentadas hasta la fecha en este tipo de análisis, que involucra las reacciones cruzadas con otros helmintos y algunos problemas de diferenciación de infecciones pasadas y activas. Sin embargo, se pueden considerar como una buena alternativa para la tamización de la infección por este nemátodo^{25,26}.

Es importante resaltar que en la mayoría de los estudios realizados e incluidos en la presente revisión, la evaluación diagnóstica sólo se basó en los parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba, lo que clínicamente presenta poco valor. Se debe precisar que la sensibilidad y la especificidad permiten estimar la validez de una prueba diagnóstica, debido a que miden propiedades intrínsecas que son independientes de la prevalencia de la enfermedad, pero presentan la limitación de no proporcionar información acerca de la probabilidad de obtener un resultado positivo o negativo concreto, en función de la presencia o no de la enfermedad o, como en este caso, de la prevalencia de infección por el parásito en cada población específica⁴⁶. Por su parte, el análisis de los valores predictivos positivo y negativo muestra información clínicamente relevante en cuanto al diagnóstico, pero tiene la limitación de que dependen de la prevalencia de la infección en la población estudiada⁴⁷⁻⁴⁹.

Debido a las limitaciones expuestas con relación a los estudios que se encuentran

reportados en la literatura científica, donde se ha valorado los métodos de diagnóstico etiológico de *S. stercoralis*, se hace necesaria la realización de estudios adicionales para evaluar otros parámetros con mayor utilidad clínica. Tal es el caso del cociente de probabilidades, razón de verosimilitudes o razón de probabilidad, que permite determinar cuán probable es identificar a un sujeto infectado o una persona sana según la presencia o ausencia de la infección, así como relacionar la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo parámetro⁵⁰. Asimismo, es importante incluir en los estudios futuros otros índices de valoración de pruebas diagnósticas que permitan complementar los datos aportados por los estudios ejecutados y establecer la utilidad diagnóstica de las pruebas evaluadas hasta la fecha. En este sentido, por ejemplo la proporción de resultados falsos complementa la información dada por la sensibilidad y la especificidad y hace referencia a la validez, pues define la proporción de individuos que estando infectados presentan un resultado negativo o estando sanos presentan un resultado positivo⁵¹. De la misma manera, la proporción de pacientes correctamente diagnosticados determina la eficiencia de la prueba, indicando la proporción de resultados válidos en el conjunto de resultados y la razón de odds diagnóstica establece la asociación entre el resultado de una prueba y la presencia de enfermedad (o infección), mientras que el índice J de Youden resume la validez de la prueba determinando la concordancia o la discrepancia entre los resultados, empleando los parámetros de sensibilidad y especificidad⁵².

Los artículos incluidos en la presente revisión sistemática y metanálisis incluyeron individuos con un amplio rango etario, población general, habitantes en zonas endémicas para estrongiloidiasis y pacientes inmunocomprometidos, lo que brinda mayor validez externa a los resultados presentados e implica que los hallazgos de validez, desempeño, rendimiento y eficiencia no están circunscritos a una población específica.

Además, el metanálisis realizado en la presente investigación mostró una serie de ventajas frente a los estudios individuales, tales como: i) se logra presentar la evaluación diagnóstica completa, superando las limitaciones de los estudios disponibles de manera individual, los cuales se limitan a evaluar solo la validez; ii) se dispone de hallazgos con mayor validez interna y externa al utilizar métodos estadísticos más robustos, una población con mayor grado de generalización frente a los estudios individuales y sin sesgos potenciales de selección y de extracción de datos; iii) se genera información válida, reproducible, con menor costo y mayor grado de evidencia que los estudios individuales^{34, 35}.

Entre las limitaciones de este estudio se debe indicar que no fue posible incluir los resultados de otras técnicas como las basadas en inmunoensayos (ELISA) o la biología molecular (PCR), test de aglutinación indirecta en partículas de gelatina GIAP, sedimentación espontánea, método de Kato-katz, formalina-etil-acetato y Harada-mori debido a que en una exploración de estudios publicados sobre su evaluación diagnóstica se observó una gran variabilidad en los protocolos empleados por diversos investigadores con una misma técnica, lo que impedía su agrupación y comparación. Esto marca la pauta para investigaciones posteriores que realicen la evaluación diagnóstica completa de las técnicas aludidas. Además, es oportuno indicar que todos los *Forest Plot* del *Meta-DiSc(es)* son realizados bajo el modelo de efectos aleatorios, independientemente de los resultados de la prueba de homogeneidad, lo que implica que las estimaciones incluyen la variabilidad intra e inter-estudios, aún para los resultados que fueron homogéneos.

En conclusión, este metanálisis evidenció que los cuatro métodos de detección convencional de *S. stercoralis* pueden ser útiles para el diagnóstico de strongiloidiasis, aunque los más idóneos por su mejor vali-

dez, desempeño, eficiencia y rendimiento diagnósticos fueron el método de en placa de ágar y el método de Baermann para la separación de larvas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huggins D, Arruda CS, Medeiros LBd, Fragoso V. Strongiloidíase Strongiloidiasis. Rev Bras Med. 1990; 47:457-465.
2. Olsen A, van Lieshout L, Marti H, Polderman T, Polman K, Steinmann P, et al. Strongiloidiasis—the most neglected of the neglected tropical diseases? Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103:967-72.
3. Schar F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7:7.
4. Agrawal V, Agarwal T, Ghoshal UC. Intestinal strongiloidiasis: a diagnosis frequently missed in the tropics. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103:242-246
5. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis. 2001;33:1040-1407.
6. Concha R, Harrington W Jr, Rogers AI. Intestinal strongiloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. J Clin Gastroenterol. 2005;39:203-211
7. Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 5ta ed. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas-CIB; 2012. p.162-74.
8. Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. Curr Opin Infect Dis. 2010;23:500-4.
9. Feely NM, Waghorn DJ, Dexter T, Gallen I, Chiodini P. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection: Difficulties in diagnosis and treatment. Anaesthesia. 2010;65:298-301.
10. Corti M, Villafane MF, Trione N, Risso D, Abuin JC, Palmieri O. Infection due to *Strongyloides stercoralis*: epidemiological, clinical, diagnosis findings and outcome in 30 patients. Rev Chil Infectol. 2011;28:217-22.
11. Caumes E, Keystone JS. Acute strongiloidiasis: a rarity. Chronic strongiloidiasis: a time bomb! J Travel Med. 2011;18:71-2.

12. Igual Adell R, Domínguez Márquez V. Estrongiloidiasis: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Experiencia en una zona endémica: la comarca de La Safor (Valencia). *Enferm Infecc microbiol Clin.* 2007;25 Suplemento 2:38-44.
13. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208-17.
14. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:314-8.
15. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy.* 2006;4:8.
16. Sudré AP, Macedo HWd, Peralta RHS, Peralta JM. Diagnóstico da estrongiloidiase humana: importância e técnicas Diagnosis of human strongyloidiasis: needs and techniques. *Rev Patol Trop.* 35:173-84.
17. Requena-Mendez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Munoz J. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2002.
18. Sato Y, Toma H, Takara M, Shiroma Y. Application of enzyme-linked immunosorbent assay for mass examination of strongyloidiasis in Okinawa, Japan. *Inter J Parasitol.* 1990;20:1025-9.
19. Erdman DD. Clinical comparison of ethyl acetate and diethyl ether in the formalin-ether sedimentation. *J Clin Microbiol.* 198; 5:483-485
20. Brandelli CLC, Cargini ST, Willers DMC, Oliveira KRP, Tasca T. Comparison between spontaneous sedimentation method and Paratest(registered trademark) for the diagnosis of intestinal parasitic infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(10):604-606.
21. Becerril MA. Parasitología médica. 5ta ed. México, DF: McGraw Hill; 2011.
22. Mahdi NK, Setrak SK, Shiwaish SM. Diagnostic methods for intestinal parasites in southern Iraq with reference to *Strongyloides stercoralis*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1993;24:685-91.
23. Knopp S, Mgeni AF, Khamis IS, Steinmann P, Stothard JR, Rollinson D, et al. Diagnosis of soil-transmitted helminths in the era of preventive chemotherapy: effect of multiple stool sampling and use of different diagnostic techniques. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e331.
24. Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, et al. Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examinations using the agar plate culture method. Disponible en: <http://www.ajtmh.org>.
25. 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.
26. Gonzaga HT, Ribeiro VS, Feliciano ND, Manhani MN, Silva DAO, Ueta MT, et al. IgG avidity in differential serodiagnosis of human strongyloidiasis active infection. *Immunol Lett.* 2011;139:87-92.
27. Schar F, Odermatt P, Khieu V, Panning M, Duong S, Muth S, et al. Evaluation of real-time PCR for *Strongyloides stercoralis* and hookworm as diagnostic tool in asymptomatic schoolchildren in Cambodia. *Act Trop.* 2013;126:89-92.
28. Verweij JJ, Canales M, Polman K, Ziem J, Brienen EAT, Polderman AM, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:342-6.
29. Janwan P, Intapan PM, Thanchomngang T, Lulitanond V, Anamnart W, Maleewong W. Rapid detection of *Opisthorchis viverrini* and *Strongyloides stercoralis* in human fecal samples using a duplex real-time PCR and melting curve analysis. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/69g66400q158471r/fulltext.html>.
30. Van Der Feltz M, Slee PHTJ, Van Hees PAM, Tersmette M. *Strongyloides stercoralis* infection: How to diagnose best? *Neth J Med.* 1999;55:128-31.
31. Willcox HP, Coura JR. [A new design of the Baermann, Moraes, Coutinho's technique for the isolation of nematode larva]. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1989;84:563-5.
32. Nielsen PB, Mojon M. Improved diagnosis of *strongyloides stercoralis* by seven consecutive stool specimens. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* 1987;263:616-8.
33. Girard de Kaminsky R. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol.* 1993;79:277-80.
34. Manterola C. Revisión Sistemática de la Literatura con Diferentes Tipos de Diseños. *Int J Morphol [Inter-net].* 2009; 27:1179-86.

35. Manterola C. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. CIR ESP [Internet]. 2011; 91:149-55
36. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36.
37. Marchi Blatt J, Cantos GA. Evaluation of techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV negative individuals in the city of Itajai, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003;7:402-8.
38. Catarinella G, Monge E, León D, Núñez JA. Es-trongiloidiasis en pacientes alcohólicos y métodos diagnósticos Strongyloidiasis in alcoholic patient and diagnostic methods. *Rev Costarric Salud Public.1*:14-6.
39. Glinz D, Silue KD, Knopp S, Lohourignon LK, Yao KP, Steinmann P, et al. Comparing diagnostic accuracy of Kato-Katz, Koga Agar Plate, Ether-Concentration, and FLOTAC for *Schistosoma mansoni* and Soil-transmitted helminths. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e754.
40. Krolewiecki AJ, Lammie P, Jacobson J, Gabrielli AF, Levecke B, Socias E, et al. A public health response against *Strongyloides stercoralis*: time to look at soil-transmitted helminthiasis in full. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2165.
41. Kozubsky L. Consideraciones sobre la biología y el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2004; 38:333-8 pp.
42. Hernández F. *Strongyloides stercoralis*: Un parásito subestimado. *Parasitol dja*. 2001; 25:40-49.
43. Fallas S. *Strongyloides stercoralis*: Una discusión sobre su diagnóstico coproparasitológico y su prevalencia en pacientes positivos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2000; 42.
44. Cardona j, Bedoya K. Frecuencia de parásitos intestinales y evaluación de métodos para su diagnóstico en una comunidad marginal de Medellín, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2013; 26:257-68.
45. Anamnart W, Pattanawongsa A, Intapan PM, Maleewong W. Factors affecting recovery of *Strongyloides stercoralis* larvae: An approach to a newly modified formalin-ether concentration technique for diagnosis of strongyloidiasis. *J Clin Microbiol*. 2010;48:97-100.
46. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Manuel Miralles-Tena J. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp*. 2006;79:267-73.
47. Cerda J, Cifuentes L. Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 1): Análisis de las propiedades de un test diagnóstico. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2010 27:205-8
48. Medina Mc. Generalidades de las pruebas diagnósticas, y su utilidad en la toma de decisiones médicas. *Rev Colomb Psiquiat* [Internet]. 2011; 40.
49. Bermejo B. Epidemiología clínica aplicada a la toma de decisiones en medicina. Pamplona: Gobierno de Navarra; 2001.
50. Cifuentes L, Cerda J. Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 2): Aplicación clínica y utilidad de un test diagnóstico. *Rev chil infectol*. 2010; 27:316-9.
51. Gutiérrez C, Ramos J. Evaluación de la validez de pruebas diagnósticas. *CIMEL* [Internet]. 2005; 10:65-72.
52. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. 2 ed. Madrid: Ediciones Diaz de Santos SA; 2003.
53. Figuera L, Ramírez E, Merchán E. *Strongyloides stercoralis*: Prevalencia y evaluación del diagnóstico utilizando cuatro métodos coproparasitológicos. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2002;22:199-202.
54. Ribero Z, Chourio G, Díaz I, Padilla L, Zárate M, Ferrer J. Comparación de cuatro técnicas de laboratorio para el diagnóstico de estromboloidiasis. *Rev Soc Venez Microbiol*. 2002; 22:68-73.
55. Lau Chong C, Samalvides Cuba F, Terashima Iwasahita A. Evaluación de técnicas parasitológicas en el diagnóstico de estromboloidiasis por *Strongyloides stercoralis* Efficacy of five methods for detection of *Strongyloides stercoralis* in human stool specimens. *Rev Med Hered*. 2005: 16:11-8.
56. Steinmann P, Zhou XN, Du ZW, Jiang JY, Wang LB, Wang XZ, et al. Occurrence of *Strongyloides stercoralis* in Yunnan Province, China, and comparison of diagnostic methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1:e75.
57. Becker SL, Sieto B, Silue KD, Adjossan L, Kone S, Hatz C, et al. Diagnosis, clinical features, and self-reported morbidity of *Strongyloides stercoralis* and hookworm infection in a co-endemic setting. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5: e1292.

58. Ines EDJ, Souza JN, Santos RC, Souza ES, Santos FL, Silva MLS, et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. *Acta Trop.* 2011;120:206-10.

59. Khieu V, Schar F, Marti H, Sayasone S, Duong S, Muth S, et al. Diagnosis, Treatment and Risk Factors of *Strongyloides stercoralis* in Schoolchildren in Cambodia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2035

60. Salazar SA, Gutierrez C, Berk SL. Value of the agar plate method for the diagnosis of intestinal strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;23:141-145.

61. Jongwutiwes S, Charoenkorn M, Sitthichareonchai P, Akaraborvorn P, Putaporntip C. Increased sensitivity of routine laboratory detection of *Strongyloides stercoralis* and hookworm by agar-plate culture. *Trans R Soc Tropic Med Hy.* 1999;93:398-400.