

Diagnóstico serológico de la infección por *Fasciola hepática*: una revisión sistemática

Serological diagnosis of *Fasciola hepatica* infection: a systematic review

María Elena Muñoz Zambrano^{1,2}, Maritza Placencia Medina³, Julio Andree Del Pozo Muñoz⁴, Carlos Sevilla Andrade⁵, Alina Huiza Franco⁵

¹ Laboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Salamanca, España.

² Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.

⁵ Instituto de Medicina Tropical "Daniel Alcides Carrión". Universidad Nacional de San Marcos. Lima, Perú.

Recibido: 13/05/2020 - Aprobado: 29/06/2020

ORCID: María Elena Muñoz Zambrano: [0000-0002-2560-3903](https://orcid.org/0000-0002-2560-3903); Maritza Placencia Medina: [0000-0003-3624-3461](https://orcid.org/0000-0003-3624-3461); Julio Andree Del Pozo Muñoz: [0000-0002-2332-6738](https://orcid.org/0000-0002-2332-6738); Carlos Sevilla Andrade: [0000-0001-9938-9922](https://orcid.org/0000-0001-9938-9922); Alina Huiza Franco: [0000-0002-6644-0442](https://orcid.org/0000-0002-6644-0442)

RESUMEN

Introducción: La fascioliasis es una enfermedad causada por el parásito *Fasciola hepática*, según su cuadro clínico puede clasificarse en dos fases: aguda y crónica, actualmente el diagnóstico se realiza durante la fase crónica, sin embargo, la detección temprana permitiría brindar un tratamiento eficaz y oportuno. **Objetivo:** Este estudio se realiza con el objetivo de evaluar la validez diagnóstica de las pruebas serológicas para el diagnóstico oportuno de fascioliasis hepática. **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Embase, MedLine, Cochrane Library y LILACS. La selección de estudios se realizó mediante pares de revisores, se seleccionaron estudios de pruebas diagnósticas utilizando: ELISA, ELISA indirecto, ELISA rápido, Fas2 ELISA, Arco2 comparada con técnicas de sedimentación para el diagnóstico de fascioliasis hepática en adultos. Los estudios fueron evaluados mediante la herramienta QUADAS-2. **Resultados:** Se identificaron siete estudios que responden a la pregunta PICO, con un total de 1317 muestras de suero humano, las pruebas reportaron alta sensibilidad y especificidad, FhTA, ELISA, número de estudios y participantes identificados, estimadores resumen con los correspondientes intervalos de confianza/credibilidad, también se puede discutir el ranking de tratamientos. **Discusión:** en general la especificidad de las pruebas serológicas fue ligeramente superior que la sensibilidad, existe evidencia de moderada a baja calidad que reporta su rendimiento, sin embargo, la calidad de la evidencia y la heterogeneidad entre los estudios no permite determinar su utilidad durante la fase aguda de la enfermedad. Se necesitan más estudios al respecto. Los estudios fueron clínicamente heterogéneos entre ellos.

Palabras clave: *Fasciola hepática*; Infección; Serología; Revisión sistemática (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Fascioliasis is a disease caused by the parasite *Fasciola hepatica*, according to its clinical picture, it can be classified into two phases: acute and chronic, currently the diagnosis is made during the chronic phase, however, early detection would allow to provide an effective treatment and timely. **Objective:** This study is carried out with the objective of evaluating the diagnostic validity of serological tests for the timely diagnosis of hepatic fascioliasis. **Materials and methods:** a systematic search of the literature was carried out in Embase, MedLine, Cochrane Library and LILACS. Study selection was performed by pairs of reviewers, diagnostic test studies were selected using: ELISA, indirect ELISA, rapid ELISA, Fas2 ELISA, Arco2 compared to sedimentation techniques for the diagnosis of hepatic fascioliasis in adults. The studies were evaluated using the QUADAS-2 tool. **Results:** Seven studies were identified that answer the PICO question, with a total of 1,317 human serum samples, the tests reported high sensitivity and specificity, FhTA, ELISA, number of studies and participants identified, summary estimators with the corresponding confidence intervals / credibility, and the ranking of treatments. **Discussion:** In general, the specificity of the serological tests was slightly higher than the sensitivity, there is evidence of moderate to low quality that reports their performance, however, the quality of the evidence and the heterogeneity between the studies do not allow determining its usefulness during the acute phase of the disease. More studies are needed in this regard. The studies were clinically heterogeneous between them.

Keywords: *Fasciola hepática*; Infection; Serology; Systematic review (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La fascioliasis es una infección zoonótica transmitida por el parásito *Fasciola hepática*. Hace dos décadas la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la mitad de los casos a nivel mundial se encontraban

distribuidos en Bolivia, Ecuador y Perú, considerándose zonas de mayor prevalencia⁽¹⁻³⁾. Se estima que llega a afectar entre 2,4 y 17 millones de personas en el mundo. En Latinoamérica, la distribución de casos se ubica en zonas de la región andina de Perú (Puno,

Cajamarca y Junín), Bolivia, Ecuador, Colombia, Venezuela y Argentina ^(1,4,5).

La fascioliasis humana según su cuadro clínico puede dividirse en fase aguda y crónica. Durante la fase aguda se presenta una migración de gusanos jóvenes por el tejido hepático, caracterizada por la presencia de síntomas abdominales y eosinofilia, puede durar entre dos a tres meses, la fase crónica además de las complicaciones abdominales, presenta sintomatología hepática y biliar, esta fase puede presentar por más de nueve meses sin tratamiento farmacológico ^(3,6,7). El diagnóstico de la fascioliasis se debe realizar mediante criterios clínicos, epidemiológicos y laboratoriales, es importante considerar estos tres aspectos en la vigilancia de la enfermedad ^(3,7). El diagnóstico coprológico sigue siendo el estándar de oro para la detección del parásito, sin embargo resulta útil durante la fase crónica de la enfermedad aunque durante la fase aguda podría reportar falsos negativos, mientras que la detección del parásito en la fase aguda es mejor con el uso de pruebas serológicas ya que aún no se encuentran sus huevos en heces ^(3,7-9). Actualmente, se han desarrollado distintos métodos serológicos, pero no todas se encuentran adecuadamente estandarizadas y su rendimiento diagnóstico no es claro, la presente revisión evalúa aspectos sobre la utilidad diagnóstica de pruebas serológicas en el diagnóstico de fascioliasis humana con la finalidad que sus resultados puedan contribuir al manejo adecuado de casos y un tratamiento oportuno en zonas de alta endemicidad. El objetivo de esta investigación fue evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas para el diagnóstico temprano de fascioliasis hepática humana en adultos.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda.

P	Pacientes adultos con antecedente epidemiológico y sospecha clínica de fascioliasis hepática
I	Uso de pruebas de diagnóstico serológico (ELISA indirecto, ELISA rápido, etc.)
C	Técnica de sedimentación (copa cónica), sedimentación espontánea, sedimentación lumbreras
O	Detección temprana (fase aguda) precisión diagnóstica, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de elegibilidad de estudios incluidos en la revisión

Se seleccionaron estudios de evaluación de pruebas diagnósticas, publicados en inglés o español, no se aplicaron filtros de fecha para la selección. Fueron excluidos los reportes de caso, series de caso y resúmenes en congresos debido al acceso de la información para el análisis de datos. Tipos de participantes: pacientes adultos con antecedente epidemiológico y sospecha clínica de fascioliasis hepática, tipo de intervención: uso de pruebas de diagnóstico serológico (ELISA indirecto, ELISA rápido, etc. /Fas2 ELISA, Arco 2), comparación: técnica de sedimentación (copa cónica), sedimentación espontánea, sedimentación lumbreras, concentración éter- formol y desenlaces: precisión diagnóstica, sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN).

Búsqueda sistemática de literatura

Se elaboraron estrategias de búsqueda en las bases de datos de MEDLINE (vía PubMed), Embase (vía Ovid),

Tabla 2. Términos de búsqueda.

Población	Intervención	Comparación	Outcome
"Fasciola"[Mesh]	"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh]	"Spontaneous Sedimentation technique"	"Early Diagnosis"[Mesh]
"Fasciola/immunology"[Mesh]	ELISA	"Sedimentation technique" "inverted cup"	"Sensitivity and Specificity"[Mesh]
"Adult"[Mesh]	"Serologic Tests"[Mesh]		"Predictive Value of Tests"[Mesh]
"Fasciola/epidemiology"[Mesh]	"Diagnosis"[Mesh]		"ROC Curve"[Mesh]
	"Immunologic Tests"[Mesh]		
	Antigens, Helminth/genetics		
	Antigens, Helminth/isolation & purification		
	Fascioliasis/diagnosis		
	Fasciola hepatica/immunology		
	"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ methods"[Mesh]		

Tabla 3. Base de datos Medine (PubMed).

Fecha de búsqueda: 24/07/2019

Estrategia de búsqueda	Resultados
("Fasciola"[Mesh] AND (((("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh] OR ("enzyme-linked immunosorbent assay"[MeSH Terms] OR ("enzyme-linked"[All Fields] AND "immunosorbent"[All Fields] AND "assay"[All Fields]) OR "enzyme-linked immunosorbent assay"[All Fields] OR "elisa"[All Fields])) OR "Serologic Tests"[Mesh]) OR "Diagnosis"[Mesh] OR "Immunologic Tests"[Mesh]) OR "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/methods"[Mesh]) AND (("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh]) OR "Early Diagnosis"[Mesh]) AND "humans"[MeSH Terms])	72

Cochrane library y LILACS hasta el 27 de julio del 2019. Se incluyeron términos controlados (MeSH, DeCS y Emtree) y términos libres para la construcción de la estrategia. Utilizamos los siguientes términos: "Fasciola"[Mesh], "Fasciola/immunology"[Mesh], "Adult"[Mesh], "Fasciola/epidemiology"[Mesh], "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh], "Serologic Tests"[Mesh], "Diagnosis"[Mesh], "Immunologic Tests"[Mesh], Antigens, Helminth/genetics, Antigens, Helminth/isolation & purification, Fascioliasis/diagnosis, Fasciola hepatica/immunology, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/methods"[Mesh], "Spontaneous Sedimentation technique", "Sedimentation technique", "inverted cup", "Early Diagnosis"[Mesh], "Sensitivity and Specificity"[Mesh], "Predictive Value of Tests"[Mesh], "ROC Curve"[Mesh] (Tablas 1, 2, 3, 4, 5 y 6).

Selección de estudios

Luego de la identificación de estudios, dos investigadores seleccionaron de manera independiente mediante lectura de títulos y resumen de cada estudio utilizando la aplicación web de Rayyan. Los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión fueron eliminados, para los otros casos, se buscó e identificó los estudios a texto completo. En la fase elegibilidad dos investigadores seleccionaron de forma independiente los estudios que responden a la pregunta PICO formulada, en aquellos estudios donde existiera

desacuerdo, un tercer revisor participaba. Este proceso se describe a través de un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1) (10).

Proceso de extracción de datos

Dos revisores realizaron de forma independiente la extracción de datos, para lo que se elaboró una matriz de extracción (Tabla 7).

Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos

Dos revisores evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo de cada estudio incluido, utilizando la herramienta QUADAS – 2 (11,12). Así pues, se evaluó la probabilidad de sesgos y la preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados para cada estudio.

RESULTADOS

Luego de la búsqueda sistemática de evidencia se identificaron 177 estudios, al eliminar duplicados, 155 estudios fueron incluidos al tamizaje mediante título y resumen, en esta fase se excluyeron 119, restando 36 estudios para determinar su elegibilidad, al realizar la búsqueda de los artículos a texto completo, no se logró acceder a 14 de ellos. Se excluyeron 10 estudios ya que no utilizaron el estándar de oro planteado en la pregunta PICO, cuatro por no responder directamente a la pregunta. Finalmente, siete estudios fueron incluidos a para la síntesis cualitativa, no se pudo ingresar

Tabla 4. Base de datos: EMBASE (Ovid).

Fecha de búsqueda: 24/07/2019

Estrategia de búsqueda
1 exp fasciola/ or exp fasciola hepatica/ or exp fascioliasis/ (6293)
2 exp adult/ (7667363)
3 ELISA.mp. or enzyme linked immunosorbent assay/ (392361)
4 serologic test.mp. or exp serology/ (192710)
5 diagnosis/ or early diagnosis/ (1405483)
6 sedimentation/ (8230)
7 Sedimentation technique.mp. (382)
8 parasite identification/ or Spontaneous Sedimentation technique.mp. (14813)
9 "sensitivity and specificity"/ or Sensitivity.mp. (1354230)
10 Predictive Value of Tests.mp. or exp predictive value/ (153201)
11 Early Diagnosis.mp. or exp early diagnosis/ (161620)
12 1 and 2 (1001)
13 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 (1950009)
14 9 or 10 or 11 (1574228)
15 12 and 13 and 14 (62)

Tabla 5. Base de datos: Cochrane Library.

Fecha de búsqueda: 24/07/2019

Estrategia de búsqueda	Resultados
#1 MeSH descriptor: [Immunologic Techniques] explode all trees	15915
#2 MeSH descriptor: [Fasciola] explode all trees	6
#3 MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0
#4 #1 OR #3	15915
#5 #2 AND #4	3

Tabla 6. Base de datos: LILACS.

Fecha de búsqueda: 24/07/2019

Estrategia de búsqueda	Resultados
(tw:(fasciola)) AND (tw:(elisa OR inmunoensayo)) AND (tw:(“diagnóstico “)) AND (instance:“regional”) AND (db:(“LILACS”))	40

ninguno en un metanálisis cuantitativo debido a la heterogeneidad clínica y diferencias entre los estudios.

Riesgo de sesgo de los estudios

Para la evaluación de riesgo de sesgo se utilizó la herramienta QUADAS – 2 aplicada a cada uno de los siete estudios como se muestra en la Tabla 8 ⁽¹¹⁾. Esta evaluación fue realizada por dos revisores de manera independiente resolviendo desacuerdos a través de discusiones entre ambos.

Al evaluar la probabilidad de sesgos, seis estudios ⁽¹³⁻¹⁸⁾, reportaron alto riesgo de sesgo debido a que no existió aleatorización de los individuos en los estudios, no reportaron criterios de inclusión o exclusión para la selección de sujetos. En relación a la prueba índice, los resultados fueron interpretados teniendo conocimiento de los resultados confirmatorios de enfermedad en todos los sujetos mediante la prueba estándar de referencia en seis de los estudios ^(13-15,17-19), el estándar de referencia utilizado para los estudios es adecuado y clasifica correctamente la enfermedad. Sobre flujos y tiempo, cinco estudios no reportan el intervalo de tiempo entre la realización de la prueba índice y el estándar de referencia ^(13-15,17,18) solo un estudio reportó riesgo de sesgo incierto.

Acerca de la aplicabilidad de los resultados, preocupa que en la mayoría de los estudios se usaron muestras de humanos, sin reportar las características clínicas de los sujetos al tomar la muestra.

Resultados de los estudios individuales

Fueron seleccionados siete estudios para la síntesis cualitativa, todos eran estudios de evaluación de prueba diagnóstica, realizados en diferentes contextos en Puerto Rico, Canadá, España y Perú. Seis de los estudios seleccionaron muestras de pacientes con diagnóstico previamente confirmado mediante observación de huevos en heces. En total se tuvieron 1317 muestras de sueros humanos.

FHTA ELISA

Un estudio en 84 muestras de sueros humanos procedentes de Perú, Argentina, Venezuela y USA con diagnóstico confirmatorio mediante detección de huevos en heces, al comparar la utilidad del antígeno tegumentario de *Fasciola* para el uso en ELISA (FhTA ELISA) vs Western blot, la prueba reportó una sensibilidad de 91,9% y especificidad de 97,3% definida como reactivo al FhTA ⁽¹⁵⁾.

FhFerritina ELISA y FhTP ELISA

Al determinar la utilidad diagnóstica de los antígenos ferritina y antígeno tegumentario de *Fasciola* para el uso de ELISA, se determinó que FhFerritina presenta una sensibilidad de 96,5% y especificidad de 95,7%, mientras tanto FhTP ELISA reportó 91,4% de sensibilidad y 92,4% de especificidad, de tal manera que la prueba FhFerritina presentó un mejor desempeño diagnóstico ⁽¹⁴⁾.

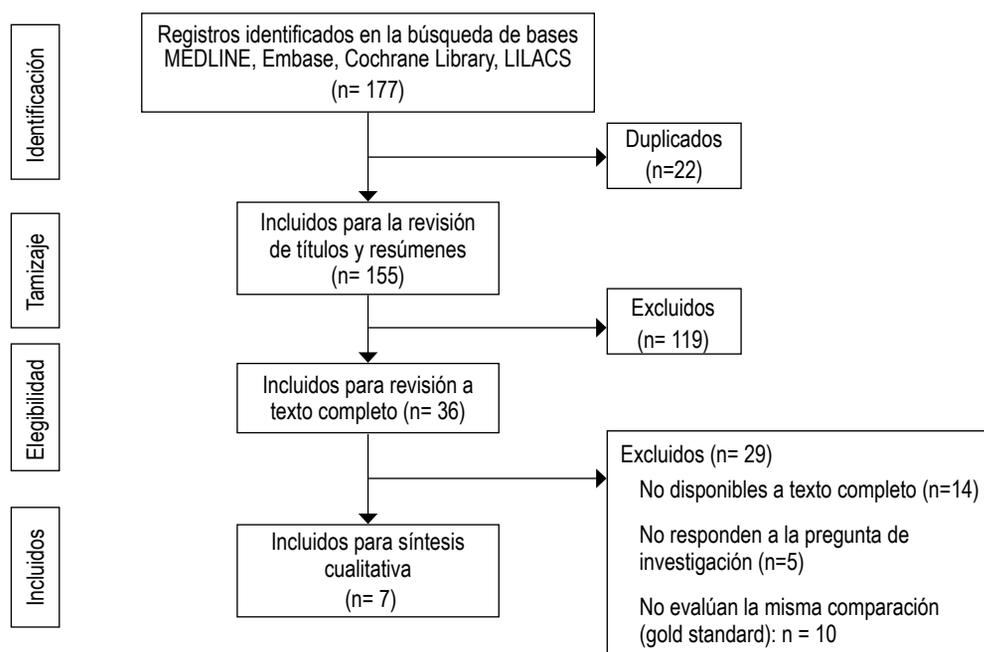


Figura 1. Flujograma PRISMA.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos que evalúan las pruebas serológicas para el diagnóstico de la fascioliasis hepática.

Author / Year	Morales 2012	Aguayo 2018	Figueroa 2011	Gonzales 2013	Caban 2014	Gottstein 2014	Maco 2012
Study design (transversal, cohort or case-control)	Evaluacion of diagnostic test/ transversal	Evaluacion of diagnostic test/ transversal	Evaluacion of diagnostic test/ transversal	Evaluacion of diagnostic test/ transversal	Evaluacion of diagnostic test/ transversal	Evaluacion of diagnostic test/ transversal	transversal
Intervention and Comparison: Diagnostic Test	FhTA ELISA/ Western blot	GST ELISA/ ELISA S-E	Sapoin-like-2 ELISA / S-E ELISA	Catepsina L ELISA	FhFerritina ELISA y FhTP ELISA	Sapoin-like 2 - cathepsin L1 ELISA	Arc 2 vs Ether-formalin Concentration, Spontaneous and Rapid Sedimentation modified by Lumberas
Place of study	Puerto Rico	Puerto Rico	Puerto Rico	Canadá	Puerto rico	España	Perú
Diagnostic Criterion of Fasciolosis	Egg observation in stool	Egg observation in stool	Egg observation in stool	Egg observation in stool	Egg observation in stool	Egg observation in stool by flotation technique	Egg observation in stool
Total samples in the study	84 human sera	116 human sera	127 human sera	386 human sera	152 human sera	285 human sera	194 human sera
Sensibility	91.90%	94.30%	96.5 %	99.9 %	96.5 % (Ferritina) 91.4 % (TP)	87 %	Fas2 ELISA: 96.77%, Arco 2: 47.61%, Western Blot: 74.19%
outcome outcome definition	Observation of Fasciola eggs in stool	Observation of Fasciola eggs in stool	Observation of Fasciola eggs in stool	Observation of Fasciola eggs in stool	Observation of Fasciola eggs in stool	Observation of Fasciola eggs in stool	Observation of Fasciola eggs in stool
Specificity	97.30%	80.20%	97.6 %	99.9 %	95.7 % (Ferritina) 92.4 % (TP)	99 %	Fas2 ELISA: 91.22%, Arco 2: 98.24%, Western Blot: 88.59%
Outcome definition	Reactivo al FhTA ELISA Reagent to FhTA ELISA	Observation of Fasciola eggs in stool	Observation of Fasciola eggs in stool				

Cathepsin L – ELISA

Dos estudios con un total de 671 muestras reportaron la validez de Cathepsin L – ELISA. La prueba reportó una sensibilidad de 99,9% y sensibilidad de 99,9%, al compararla con Sapoin – like – 2 ELISA, la sensibilidad disminuyó a 87%, sin embargo, la especificidad se mantiene en 99% para la detección de huevos de *Fasciola* en heces. Cathepsin L – ELISA es un buen antígeno para estandarizar un ELISA en la detección de fascioliasis humana ⁽¹⁹⁾.

GST ELISA

A partir de un estudio realizado en Puerto Rico se obtuvieron 116 muestras de suero humano para evaluar la utilidad del antígeno glutation S- Transferasa de *Fasciola* para el uso en ELISA. Al comparar la prueba con el ELISA convencional reportó una sensibilidad de 94,3% y especificidad de 80,2%, demostrando una correlación moderada con la prueba de comparación ⁽¹³⁾.

Sapoin – like – 2 ELISA

Un estudio (Figueroa) evaluó la utilidad diagnóstica del antígeno sapoin like – 2 de *Fasciola* para el uso en ELISA comparándolo con el ELISA convencional (S-E- ELISA), reportando una sensibilidad de 96,5% y especificidad de 97,6%, llegando a ser una prueba de fácil realización para obtener un ELISA ⁽¹⁹⁾.

Fas 2- ELISA

Basado en la identificación de anticuerpos IgG circulantes contra antígeno Fas2 producida por *Fasciola hepática*. Un estudio reportó que, al comparar la prueba con otros métodos coproparasitológicos, demuestra una sensibilidad de 96,77% y especificidad de 91,22% en el diagnóstico de fascioliasis humana ⁽¹⁶⁾.

Arco 2

Un método serológico de inmunoelectroforesis, al evaluar el rendimiento comparativo vs técnicas de

Tabla 8. Evaluación de riesgo de sesgo usando QUADAS - 2

Estudio	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados		
	Selección de los individuos	Prueba Índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba Índice	Prueba de referencia
Macco Flores 2002	⊖a	⊕	⊕	⊕	⊖b	⊕	⊕
Figueroa 2011	⊖a	⊖c	⊕	⊖d	⊖b	⊕	⊕
Morales 2012	⊖a	⊖c	⊕	⊖d	⊖b	⊕	⊕
Gonzales 2013	⊖a	⊖c	⊕	⊖d	⊖b	⊕	⊕
Caban 2014	⊖a	⊖c	⊕	⊖d	⊖b	⊕	⊕
Gottstein 2014	? e	⊖c	⊕	?	?	⊕	⊕
Aguayo 2018	⊖a	⊖c	⊕	⊖d	⊖b	⊕	⊕

⊕ Probabilidad baja. ⊖ Probabilidad alta. ? Probabilidad incierta
 a No hubo una aleatorización de sujetos, no se reportan criterios de inclusión exclusión
 b No se mencionan las características clínicas de sujetos
 c La prueba estándar de referencia se realizó antes de la prueba índice, se conocían los resultados previamente.
 d no se reporta el flujo de pacientes ni tiempo entre la prueba índice y el estándar de referencia
 e no reporta aleatorización; sin embargo, refiere diagnóstico coprológico, nexo epidemiológico y evidencia clínica de fascioliasis

sedimentación, demostró una sensibilidad de 47,61% y sensibilidad de 98,24% ⁽¹⁶⁾.

Western Blot

La prueba de electroinmunotransferencia Blot para fascioliasis, en un mismo estudio sobre Fas 2 ELISA y Arco 2, al ser comparada la prueba demostró una sensibilidad de 74,19% y especificidad de 88,59% siendo la de menor rendimiento entre todas las pruebas serológicas para el diagnóstico de fascioliasis humana ⁽¹⁶⁾.

DISCUSIÓN

Este estudio es la primera revisión sistemática (RS) basada en el serodiagnóstico de la fascioliasis hepática humana. Se mantuvo un procedimiento sistemático y riguroso, así pues se logró identificar siete estudios que responden al objetivo de la RS, en general los estudios fueron de baja a moderada calidad metodológica y clínicamente heterogéneos, por ello no fue posible realizar una síntesis estadística en esta revisión ⁽¹⁰⁾.

Las pruebas serológicas han demostrado tener alta precisión en el diagnóstico de fascioliasis hepática humana. Fueron evaluadas un conjunto de nueve pruebas, entre ellas Cathepsin L – ELISA fue la de mejor rendimiento tanto en términos de sensibilidad (S) y especificidad (E) (99,9% para ambos indicadores), seguida por la prueba Fas2 ELISA que reportó 96,7% (S) y 91,22% (E) respectivamente. Por otro lado, la prueba que demostró menor desempeño fue Western Blot con (S: 74,19% y E: 88,9%).La especificidad fue superior que la sensibilidad en su mayoría.

Seis de los siete estudios utilizaron muestras de suero humano con confirmación para fascioliasis mediante coprocultivo, esta situación dificulta el análisis de su utilidad clínica pues no es posible determinar las características y el cuadro que presentaban los sujetos incluidos en los estudios, solo uno de los estudios presentó un mejor diseño, pues evaluó la precisión de tres pruebas serológicas en paralelo a tres pruebas coprológicas independientemente de los resultados de ambas pruebas. Este estudio fue el de mejor calidad y a su vez reporta un rendimiento de la prueba Fas2 ELISA que ha demostrado un número reducido de reacciones cruzadas por otros parásitos, recomendada por el Ministerio de Salud del Perú para el serodiagnóstico de la fascioliasis humana ^(7,20,21).

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de fascioliasis hepática humana tienen una alta sensibilidad y especificidad, en su mayoría. Sin embargo, los estudios presentan limitaciones debido a la falta de información respecto a las características clínicas, epidemiológicas y demográficas lo que no permite determinar la utilidad de las pruebas en la detección temprana o durante la fase aguda de la enfermedad. Se necesitan más estudios que permitan brindar mayor evidencia científica de buena calidad para la consideración de estas pruebas en el tamizaje y diagnóstico temprano de la enfermedad.

En general los estudios fueron de baja a moderada calidad metodológica, lo que podría afectar la aplicación de resultados en la vida real. Ninguno de los estudios realizó la aleatorización de los sujetos incluidos en sus estudios, además todas las muestras que ingresaron al análisis tenían previamente una

determinación de positividad para *Fasciola hepática*, las comparaciones entre la prueba índice y la prueba estándar no realizó de manera paralela. Los estudios no reportaron las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos incluidos en el análisis, esto permitiría conocer la utilidad de las pruebas serológicas según la fase de la enfermedad en la que se encuentren los pacientes.

Es necesario generar estudios primarios con un mejor diseño epidemiológico y control de variables que permita minimizar los sesgos en su desarrollo. Evidencia de diferentes contextos como urbano, rural y hospitalario brindarán mejor información para la toma de decisiones en salud en la detección temprana de la enfermedad.

Se recomienda realizar estudios que reporten el cuadro clínico de la enfermedad durante la sospecha clínica de acuerdo al estadio con la finalidad de conocer la utilidad de estas pruebas en la fase aguda.

Conflictos de intereses: El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Financiamiento: Fundación Carolina- Gobierno de España. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca, España. Grupo de Zoonosis parasitarias olvidadas - Grupo de Educación médica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mas-Coma S. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. *J Helminthol*. 2005;79(3):207-16.
- Mas-Coma S, Angles R, Esteban JG, Bargues MD, Buchon P, Franken M, et al. The Northern Bolivian Altiplano: a region highly endemic for human fascioliasis. *Trop Med Int Health*. 1999;4(6):454-67.
- Pan American Health Organization. General Information: Fascioliasis [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization / World Health Organization; [citado 13 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5758:2011-general-information-fascioliasis&Itemid=4153&lang=en
- Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Fascioliasis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1154:71-103.
- Carmona C, Tort JF. Fasciolosis in South America: epidemiology and control challenges. *J Helminthol*. 2017;91(2):99-109.
- Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Chapter 2 Fasciola, Lymnaeids and Human Fascioliasis, with a Global Overview on Disease Transmission, Epidemiology, Evolutionary Genetics, Molecular Epidemiology and Control. En: *Advances in Parasitology* [Internet]. Academic Press; 2009 [citado 13 de septiembre de 2019]. p. 41-146. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X09690023>
- Aprobar la NTS N° 148-MINSA/2019/DGIESP: Norma Técnica de Salud para la Vigilancia, Prevención y Control de las Fasciolosis Humana en el Perú. Resolución Ministerial N° 266-2019-MINSA (19 de marzo de 2019).
- Escalante H, Davelois K, Ortiz P, Rodríguez H, Díaz E, Jara C. Estandarización de la técnica de Western blot para el diagnóstico de la fasciolosis humana utilizando antígenos de excreción-secreción de *Fasciola hepática*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28:454-61.
- Webb CM, Cabada MM. Recent developments in the epidemiology, diagnosis, and treatment of *Fasciola* infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(5):409-14.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions*. Version 5.1.0. [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 13 de septiembre de 2019]. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
- 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(8):529-36.
- Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evid Act Pract Ambul*. 2015;1:22-30.
- Aguiayo V, Valdes B, Espino AM. Assessment of *Fasciola hepatica* glutathione S-transferase as an antigen for serodiagnosis of human chronic fascioliasis. *Acta Trop*. 2018;186:41-9.
- Caban-Hernandez K, Gaudier JF, Ruiz-Jimenez C, Espino AM. Development of two antibody detection enzyme-linked immunosorbent assays for serodiagnosis of human chronic fascioliasis. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):766-72.
- Morales A, Espino AM. Evaluation and characterization of *Fasciola hepatica* tegument protein extract for serodiagnosis of human fascioliasis. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(11):1870-8.
- Maco Flores V, Marcos Raymundo L, Terashima Iwashita A, Samalvides Cuba F, Miranda Sánchez E, Espinoza Babilon J, et al. Fas2-ELISA y la técnica de sedimentación rápida modificada por lumbreras en el diagnóstico de la infección por *Fasciola hepática*. *Rev Medica Hered*. 2002;13:49-57.
- Figueroa-Santiago O, Delgado B, Espino AM. *Fasciola hepatica* saposin-like protein-2-based ELISA for the serodiagnosis of chronic human fascioliasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(3):355-61.
- Gonzales Santana B, Dalton JP, Vasquez Camargo F, Parkinson M, Ndao M. The diagnosis of human fascioliasis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant cathepsin L protease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2414.
- Gottstein B, Schneeberger M, Boubaker G, Merkle B, Huber C, Spiliotis M, et al. Comparative assessment of ELISAs using recombinant saposin-like protein 2 and recombinant cathepsin L-1 from *Fasciola hepatica* for the serodiagnosis of human Fasciolosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):e2860.
- Espinoza JR, Terashima A, Herrera-Velít P, Marcos LA. Fasciolosis humana y animal en el Perú: impacto en la economía de las zonas endémicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010;27:604-12.
- Espinoza JR, Maco V, Marcos L, Saez S, Neyra V, Terashima A, et al. Evaluation of Fas2-ELISA for the serological detection of *Fasciola hepatica* infection in humans. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(5):977-82.

Correspondencia:

María Elena Muñoz Zambrano
Calle Micaela Bastidas Mz E2 Lt 12 Santa Patricia. La Molina. Lima, Perú.
E-mail: malenavirgo@gmail.com