

Sensibilidad y especificidad de la fiebre como predictor clínico de malaria en Loreto, Perú

Sensitivity and specificity of fever as a clinical predictor for malaria in Loreto, Peru

Cesar Ramal Asayag¹, Gessica Oliveira Bohabot², Maria Herrera Grandez³, Amparo Lopez Orbe⁴

RESUMEN

Introducción: la malaria es una enfermedad parasitaria causada por esporozoitos de *Plasmodium*. La Norma Técnica de Malaria y Malaria Grave en el Perú refiere que la búsqueda e identificación del febril es la actividad primordial, básica e inicial de la atención curativa ya que permite la identificación precoz del caso.

Objetivo: evaluar la utilidad de la fiebre como predictor clínico de malaria en áreas endémicas de Loreto, se estudió la sensibilidad y especificidad de dicho signo.

Material y método: se incorporó prospectivamente al estudio 400 pacientes captados en el Programa Malaria del Hospital Regional de Loreto desde octubre a diciembre del 2002.

Resultados: se encontró una sensibilidad de 42,1 (95% IC 31,6-53,3), especificidad 62,7 (95% IC 57,3-67,7), valor predictivo positivo 20,9 (95% IC 15,2-28,0), valor predictivo negativo 82,2 (95% IC 76,9-86,5), agudeza 5,8 % (95% IC 53,9-63,5). La fiebre (temperatura axilar mayor a 37,5 grados Celsius) se asoció a un diagnóstico final de malaria (OR = 1,22; 95% IC = 0,73 2,03). En nuestro estudio la fiebre no tiene suficiente sensibilidad ni especificidad para detectar casos de malaria, por ello no es buen predictor clínico en áreas endémicas. Los servicios de salud podrían dejar de proporcionar tratamiento antimalárico al 57,9 % de pacientes gota gruesa positiva por no presentar fiebre (falsos negativos), dejando un importante reservorio humano que perpetúa la transmisión. Asimismo, podrían proporcionar tratamiento antimalárico a un 37,3% de pacientes gota gruesa negativa, por el hecho de presentar fiebre, (falsos positivos).

Conclusión: el diagnóstico de malaria requiere de criterios clínicos más sensibles y específicos. Se debe elaborar mejores definiciones de caso de malaria para aplicarse preferentemente en áreas de transmisión de malaria que no cuenten con microscopía óptica.

Palabras clave: sensibilidad, especificidad, malaria, enfermedad endémica, diagnóstico.

ABSTRACT:

Introduction: Malaria is a parasitic disease caused by *Plasmodium* sporozoites. Peruvian National Regulations for Malaria and Severe Malaria state that active surveillance of febrile patients is the main activity to perform, since it allows early case detection.

Objective: To determine the usefulness of fever as a clinical predictor for malaria in endemic areas of Loreto; sensitivity and specificity of fever were also assessed.

Material and Method: We prospectively included 400 febrile patients who presented to the Malaria Program at Loreto Regional Hospital from October to December 2002.

Results: We found a 42.1% sensitivity (95% CI: 31.6-53.3), 62.7% specificity (95% CI: 57.3-67.7), 20.9% positive predictive value (95% CI: 15.2-28.0), 82.2% negative predictive value 82.2 (95% CI: 76.9-86.5), 58.8% accuracy (95% IC: 53,9-63,5). Fever (axillary temperature > 37,5 degrees Celsius) was associated to a final diagnosis of malaria (OR = 1,22; 95% CI = 0,73 2,03). In our study, fever does not have enough sensitivity nor specificity for detecting malaria cases; thus, it is not a good clinical predictor in endemic areas. Health facilities could mistakenly withhold antimalarial treatment to 57,9% of patients with a positive thick blood smear because of not having fever (false negatives), leaving an important human reservoir perpetuating transmission. Also, they could provide antimalarial treatment to 37,3 % of patient with a negative thick blood smear, only because of having fever (false positives).

Conclusion: Malaria diagnosis requires of more sensitive and more specific clinical criteria. Improved case definitions for malaria must be elaborated, so they may be used particularly in endemic areas for malaria where no microscopy is available.

Keys words: sensitivity, specificity, clinical predictor, malaria, endemic area, blood smear.

INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad parasitaria causada por esporozoitos *Plasmodium*. De los cuatro que causan enfermedad en el ser humano, tres existen en Loreto: *P. vivax* y *P. falciparum* predominantemente y algunos casos de *P. malariae*. Es imposible diferenciarlas por especies si no se hacen estudios de laboratorio^{1,2}. El patrón febril de los primeros días de la infección se asemeja a la que se observa en las etapas incipientes de otras enfermedades bacterianas, víricas y parasitarias.

La Norma Técnica de Salud para la Atención de la Malaria y Malaria Grave en el Perú³ unifica criterios que deben ser observados por los prestadores de salud. Este documento

considera que “La identificación precoz de febriles y el diagnóstico oportuno de casos de malaria, así como el tratamiento de casos, constituye una de las principales medidas de prevención y control de la malaria, reduciendo y controlando los reservorios humanos infectantes”. Refiere que la búsqueda e identificación del febril es la actividad primordial, básica e inicial de la atención curativa ya que permite la identificación precoz del caso.

Denomina “febril “ a toda persona que tiene o ha tenido fiebre (temperatura oral y/o axilar mayor a 37,5) en algún momento durante los últimos 15 días y a estado o reside en áreas de riesgo, donde existe el zancudo *Anopheles* sp. La localización de febriles se realiza intramural y extramuralmente. La actividad de localización de casos debe registrarse en el documento de registro de identificación de febriles, como febriles identificados.

1. Médico Jefe Servicio de Medicina Hospital Regional de Loreto, Iquitos, Perú. Ex Coordinador del Programa Malaria y OEM Dirección de Salud Loreto, Perú. Posgrado en Infectología y Medicina Tropical Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
2. Médico - Cirujano. Universidad Nacional de la Amazonia, Loreto, Perú.
3. Enfermera. Coordinadora Programa Malaria del Hospital Regional de Loreto, Perú
4. Técnica de enfermería. Operativa del Programa Malaria del Hospital Regional de Loreto, Perú

En relación al diagnóstico de casos menciona que "...El examen de gota gruesa es el método fundamental y rutinario para establecer el diagnóstico de malaria. Una gota gruesa con resultado positivo significa hallazgo de *Plasmodium vivax*, o *Plasmodium falciparum*, o *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale* o formas mixtas y confirma el diagnóstico de malaria".

La sensibilidad para el diagnóstico y tratamiento de casos de malaria basados en la presencia de fiebre varía: en zonas de baja prevalencia el riesgo de error es bajo. En zonas altamente endémicas podría tener una probabilidad de error alta⁴. En la década de los 90 la malaria en Loreto pasó de ser un problema de salud de baja prevalencia a alta prevalencia. Además de ello de epidémica se tornó en endémica. La falta de disponibilidad de microscopía óptica en todos los establecimientos de salud de la Región obliga a afinar criterios clínicos. Muchos pacientes deberán iniciar un tratamiento antimalárico sólo con la descripción de signos y síntomas compatibles con malaria. La fiebre y otros signos y síntomas son inespecíficos, no patognomónicos de malaria pudiendo observarse en otras patologías bacterianas, víricas y parasitarias. No proveer un tratamiento antimalárico de manera oportuna a pacientes que portan la enfermedad puede derivar en cuadros de malaria grave-complicada y/o muerte. No proveer el tratamiento tiene también una importancia epidemiológica ya que un paciente no tratado porta el gametocito que perpetúa el ciclo a través del mosquito *Anopheles*.

Otro error importante es proveer innecesariamente tratamiento antimalárico a una persona que no porta el parásito y tiene más bien otra patología. Pese a que la fiebre es signo característico de malaria, varios casos de malaria por *P. falciparum* en áreas endémicas no presentan aumento de temperatura⁵. La malaria en Loreto tiene características epidemiológicas diferentes al momento actual: es un patrón claramente endémico, de elevada prevalencia, intensa transmisión. En tales condiciones es posible detectar casos de malaria sin evidenciar fiebre, debido al desarrollo de inmunidad parcial que no evita la infección pero si la enfermedad, pudiendo encontrar personas con parasitemias asintomáticas. También se reconoce que es posible detectar pacientes con malaria severa, elevada parasitemia pero con gota gruesa y frotis negativos por el secuestro de los parásitos maláricos en el lecho capital visceral. Pese a ello los servicios de salud continúan utilizando la fiebre como signo cardinal para orientar el diagnóstico de malaria. Estos deben conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y agudeza del signo fiebre a fin de evaluar y racionalizar los esfuerzos de búsqueda de casos compatibles con malaria. No conocemos estudios que determinen la utilidad del signo fiebre como factor predictor de malaria realizados en Loreto. Loreto concentra la mayoría de casos de malaria en el Perú⁶. Durante 1998 se hizo una rápida evaluación del valor de la fiebre como predictor de malaria con pacientes enrolados durante una intervención de búsqueda activa de casos en áreas de alta transmisión cercanas a Iquitos. Se evidenció una sensibilidad menor a la esperada del signo fiebre, según

comunicación personal, Dr. Javier Aramburu Guarda, ex Presidente del Núcleo de Gestión para el Control de la Malaria DISA- Loreto. Los resultados nunca fueron publicados ni difundidos.

Después de muchos años de intensa transmisión y comportamiento endémico del paludismo nos preguntamos: ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del signo fiebre como predictor clínico de malaria al momento actual?, ¿Estos valores son adecuados como para considerar la fiebre como signo cardinal sobre la que descansen las definiciones de casos de malaria?

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio no experimental con componente descriptivo y analítico. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y agudeza se obtuvieron de una tabla tetracórica en la que la prueba de oro es la gota gruesa y frotis y la prueba a evaluar es el signo fiebre (temperatura axilar mayor de 37,5 grados Celsius). Se utilizó inferencia estadística con estimación de intervalos de confianza al 95 %.

Criterios de inclusión: Paciente que acude al programa de malaria del Hospital Regional de Loreto a tomarse una gota gruesa y frotis para descartar malaria. El paciente puede no tener fiebre o estar febril (temperatura axilar mayor a 37,5 grados Celsius o más) al momento de su registro; con procedencia o residencia en un área endémica de malaria. Edad: pacientes de un año de edad o mayores.

Criterios de exclusión: Edad: menor de un año. Haber recibido algún antimalárico 48 horas antes del momento de su captación.

Ubicación tiempo espacio: El estudio se realizó en el Hospital Regional de Loreto, entre octubre y diciembre del 2002.

Universo: Todas las personas mayores de un año de edad que residan en áreas endémicas de malaria en Loreto.

Muestra: El método de muestreo fue por conveniencia, todos los pacientes que acudieron al programa de malaria del Hospital Regional de Loreto durante el período de tiempo señalado que cumplieron los criterios de inclusión.

Técnicas e instrumentos: Fuente de captación directa. Se midió la temperatura axilar de todo paciente que acudió al servicio de malaria del Hospital Regional de Loreto previa a la toma de la gota gruesa y frotis, medición realizada por personal técnico, con supervisión de enfermería. Los datos fueron recopilados en una ficha elaborada para el presente estudio. La ficha fue sometida a una prueba piloto. Los datos fueron procesados y analizados mediante un sistema informático.

Procesamiento y análisis estadístico Programa estadístico computarizado Epi Info 6.04b⁷ EPED para elaborar el cuestionario; ENTER para editar datos; ANALYSIS y Statcalc (Tabla 2 x 2) para análisis; Epi table Study Screening para determinar sensibilidad, especificidad, VPP, VPN e intervalos de confianza al 95%.

Los resultados negativos de la gota gruesa y frotis no deben hacerse sin haber leído por lo menos 200 campos. Como limitante diremos que esto no fue verificado por el equipo.

Este estudio no consideró el antecedente de fiebre 15 días antes de acudir al servicio. Tampoco en el diseño se incluyó seguimiento a pacientes que en un primer momento no presentaron fiebre pero por persistir sospecha clínica fue citado en oportunidades posteriores a fin de realizar otra gota gruesa y frotis en un esfuerzo por detectar malaria.

Objetivo general: Determinar la utilidad del signo fiebre como predictor clínico de malaria en áreas de alto riesgo de transmisión.

Objetivos específicos: Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y agudeza del signo fiebre como predictor clínico de malaria correlacionado con la prueba reconocida como gold standard: La gota gruesa y frotis.

RESULTADOS

Se lograron incorporar al estudio 400 pacientes captados en el Hospital Regional de Loreto desde octubre a diciembre del 2002. Las edades mínima y máxima fueron de 2 y 73 años. Mediana de edad 26 años, la moda 19 años y la media aritmética 28,7 años, (DS de 14,26). Sexo femenino 40%, masculino 60%. La procedencia fue: Iquitos el 36,5%, Punchana 27% y otras localidades de Loreto 36,5 %.

De los 400 pacientes 178 no tenían antecedente de haber tomado antipiréticos ocho horas antes de ser evaluados y 222 pacientes si.

En el Cuadro 1 presentamos la tabla tetracórica y los resultados obtenidos.

DISCUSIÓN

En nuestra serie la fiebre no es un buen predictor clínico de malaria. Comparativamente, otros autores como Luxemburger⁸, para la fiebre sola, encontraron una sensibilidad de 51% y especificidad de 71%. La fiebre asociada a dolor de cabeza sin tos, tuvo una sensibilidad de 51% y especificidad de 72%. Ninguno de estos signos solos o en combinación fueron útiles. Anand⁹ et al encontraron, para la fiebre asociada a anemia o esplenomegalia, una sensibilidad de 28,8%, especificidad de 88,6%, valor predictivo positivo de 5,5% y valor predictivo negativo de 98,2%. Concluyeron que estos signos no tienen suficiente sensibilidad para detectar casos de malaria. Coincidimos con Gomes¹⁰ que la fiebre sola no discrimina bien la malaria. Muhel¹¹, en Etiopia encontraron que la fiebre con antecedente previo de malaria o ausencia de tos o anemia tiene una sensibilidad de 83% en el periodo de alto riesgo y 75% en la estación de bajo riesgo, con especificidades de 51 y 60 % respectivamente. Chandramohan⁴, en un hospital urbano de la India encuentran que el mejor algoritmo entre los signos y síntomas de malaria en niños tuvo una sensibilidad de 60% y una especificidad de 61,2%. En adultos encontró una sensibilidad de 54,6% y una especificidad de 57,5%.

Cuadro 1. Tabla tetracórica y los resultados obtenidos.

Gota gruesa y frotis				
		+	-	Total
Temperatura axilar > 37,5 °C	+	32	121	153
	-	44	203	247
Total		76	324	400

	Valor Estimado	Intervalo de confianza 95%	
Sensibilidad	42,1	31,6	53,3
Especificidad	62,7	57,3	67,7
VPP	20,9	15,2	28,0
VPN	82,2	76,9	86,5
Falsos Positivos	37,3	32,3	42,7
Falsos Negativos	57,9	46,7	68,4
Exactitud	58,8	53,9	63,5
OR diagnóstica	1,22	0,73	2,03
Prevalencia	19%		

Ninguno de los síntomas o signos evaluados fueron buenos predictores clínicos de malaria. Bassett¹², en Zimbawe tampoco encuentran, entre 15 diferentes variables demográficas y clínicas, buenos predictores de malaria. Otros autores más bien si encuentran que la fiebre puede ser un predictor adecuado de malaria. Anand⁹, trabajando en un hospital de la India, encuentran que la historia de fiebre asociado a uno o dos signos clínicos diferentes a fiebre puede ser un predictor útil de malaria. Redd¹³, en Malawi encontraron que la definición de caso de temperatura rectal de 37,7°C ó más, esplenomegalia y la anemia tienen una sensibilidad de 85% y una especificidad de 41% siendo útiles para identificar niños con malaria. Sugiere que la esplenomegalia y la anemia son útiles para identificar niños con malaria. Bell¹⁴, en un área de baja epidemia en Filipinas, encontraron que la fiebre tuvo una sensibilidad elevada de 95,4% y una especificidad de 16,5% para predecir malaria. La inclusión de otros síntomas redujo la sensibilidad por debajo del 85%, mientras que la especificidad permaneció baja.

Smith¹⁵, encuentran que en niños menores de 5 años, 66,5% de malaria corresponde a temperatura axilar menor a 37,5 grados Celsius; mientras que en niños mayores la mayoría de casos de malaria correspondía a incrementos de temperatura mayores a 37,5 C.

Nuestros hallazgos fueron diferentes, tantos en niños menores de cinco años como en niños mayores, los casos de malaria encontrados correspondieron a pacientes afebriles.

De esta manera, nuestros hallazgos coinciden con la mayoría de autores que realizaron trabajos similares respecto a la baja sensibilidad de la fiebre y su poca utilidad como predictor clínico de malaria. Los esfuerzos de los programas de control de malaria deben ahora centrarse en evaluar otros signos o síntomas y asociarlos para encontrar algoritmos más sensibles en el esfuerzo de predecir malaria. Debe diferenciarse el significado de la sensibilidad y especificidad de la fiebre según el momento epidemiológico de transmisión.

Otras celdas de la tabla tetracórica brindan valiosa información para el análisis. Los falsos negativos (sin fiebre pero con gota gruesa y frotis positiva), son el 57,9%. Más de la mitad de pacientes que tienen malaria no tienen fiebre al momento de acudir al establecimiento de salud. Al no cumplir la definición operativa de fiebre es probable que no haya sospecha de malaria ni esfuerzos diagnósticos, se dejará un importante reservorio humano sin tratar que perpetuará la transmisión. Font¹⁶, en un estudio en Tanzania encontraron un 10% de pacientes con malaria sin fiebre. Por esta razón no recibieron tratamiento antimalárico. Los falsos positivos, (tienen fiebre pero no malaria), fueron el 37,3%. Debido a que no todos los casos de fiebre corresponden a malaria, se podría proporcionar tratamiento antipalúdico sin tener la enfermedad. Luxemburger⁷, en un estudio realizado en Tailandia encontraron 28% de febriles con gota gruesa negativa que han recibido tratamiento antimalárico.

CONCLUSIÓN

1. En nuestro estudio la fiebre tiene sensibilidad de 42,1% (IC 95% 31,6-53,3), especificidad de 62,7% (IC 95% 57,3-67,7), para detectar casos de malaria. La fiebre no es buen predictor clínico en áreas endémicas de malaria en la Región Loreto.
2. El diagnóstico de malaria requiere de criterios clínicos más sensibles y específicos. Debe elaborarse mejores definiciones de caso de malaria para aplicarse preferentemente en áreas de transmisión de malaria que no cuentan con microscopía óptica.
3. Los servicios de salud podrían no esforzarse lo suficiente en intentar diagnosticar y/o tratar al 57,9 % de pacientes por no tener fiebre y por tanto considerarlos no portadores del parásito *Plasmodium*. (falsos negativos).
4. Los servicios de salud podrían proporcionar tratamiento antimalárico a un 37,3% de pacientes por considerarlos portadores del parásito *Plasmodium*, por el hecho de cumplir la definición operativa de febril aún sin confirmación de laboratorio. (falsos positivos).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chin J. El Control de las Enfermedades Transmisibles. 17ª. Ed. Washington, DC: OPS, © 2001. (Publicación Científica y Técnica No. 581).
2. Gilles HM, Warrell DA. Bruce-Chwatt's essential malariology. 3rd ed. London: Edward Arnold, 1993: 1-195.
3. Norma Técnica de Salud para la Atención de la Malaria y Malaria Grave en el Perú. Aprobada por Resolución Ministerial 076 del 22 de enero del 2007, Lima Perú.

4. Chandromohan D, Jaffarn S, Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Trop Med Int Health* 2002; 7(1):45-52.
5. Smith T, Hurt N, et al. Is fever a good sign for clinical malaria in surveys of endemic communities?. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52(4):306-10.
6. Aramburu J, Ramal C, et al. Malaria reemergence in the peruvian amazon region. *Emerg Infect Dis*.1999; 5(2):219-215.
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC Atlanta, Georgia. Software Estadístico Computarizado Epi Info, versión 6.04 b del 13 de enero 1997).
8. Luxemburger C, Nosten F, Kyle DE, Kiricharoen L, Chongsuphajsiddhi T, White NJ. Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.1998 ;92(1):45-49.
9. Anand K, Kant S, Samantaray JC, Kapoor SK. Passive malaria surveillance in a low endemic area of India: validation of a clinical case definition. *Natl Med J India* 2002;15(4):199-201.
10. Gomes M, Espino FE, Abaquin J, Realon C, Salazar NP. Symptomatic identification of malaria in the home and in the primary health care clinic. *Bull World Health Organ* 1994;72(3):383-390.
11. Muhe L, Oljira B, et al. Clinical algorithm for malaria during low and high transmission seasons. *Arch Dis Child* 1999;81(3):216-20.
12. Bassett MT, Taylor P, et al. Clinical diagnosis of malaria: can we improve?. *J Trop Med Hyg* 1991;94(1):65-9.
13. Redd SC et al: Clinical algorithm for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Lancet*. 1996; 27;347(8996):223-7.
14. Bell D, GO R, et al. Diagnosis of malaria in a remote area of the Philippines: comparison of techniques and their acceptance by health workers and the community. *Bull World Health Organ*. 2001;79(10):933-41.
15. Smith T, Hurt N et al. Is fever a good sign for clinical malaria in surveys of endemic communities?. *Am J Trop Med Hyg*. 1995; 52(4):306-10.
16. Font F et al: Diagnostic accuracy and case management of clinical malaria in the primary health services of a rural area in south-eastern Tanzania. *Trop Med Int Health* .2001; 6(6):423-8.
17. McGuinness D et al. Clinical case definitions for malaria: clinical malaria associated with very low parasite densities in African infants. *Trans R Soc Trop Med Hyg* .1998; Sep-Oct;92(5):527-31.
18. Coggon D. Statistics in Clinical Practice. BMJ Publishing Group, London, Second impression 1997.

CORRESPONDENCIA

César Ramal Asayag

ramalasyag@yahoo.fr

Recibido: 01/09/07

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/12/07