



Desempeño de las pruebas de diagnóstico rápido de la malaria

Resultados de la evaluación realizada por la OMS de las pruebas de diagnóstico rápido de la malaria: 1ª y 2ª ronda (2009)

Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud.
“Desempeño de las pruebas de diagnóstico rápido de la malaria.
Resultados de la evaluación realizada
por OMS de las pruebas de diagnóstico rápido de la malaria: 1ª y 2ª ronda”.

Washington, D. C.: OPS, © 2011.

ISBN 978-92-75-33219-1

I Título

1. MALARIA – diagnóstico
2. MANEJO DE ESPECÍMENES – métodos
3. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO
4. PRUEBAS HEMATOLOGICAS
5. RECOLECCIÓN DE DATOS
6. CONTROL DE CALIDAD

NLM WC 750

©Organización Panamericana de la Salud, 2010

El presente producto de información sanitaria está dirigido exclusivamente a un público limitado. No se puede reseñar, resumir, citar, reproducir, transmitir, distribuir, traducir o adaptar, ni en su totalidad ni en parte, en forma alguna ni por medio alguno.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las Líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud no garantiza que la información contenida en el presente producto de información sanitaria sea completa y exacta. La Organización no podrá ser considerada responsable de ningún daño causado por la utilización de los datos.

1 RESUMEN DEL DESEMPEÑO DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE LA MALARIA. EVALUACIÓN DE LA OMS: PRIMERA Y SEGUNDA RONDAS

Introducción

La Organización Mundial de la Salud calcula que la mitad de la población mundial corre el riesgo de contraer la malaria. El año pasado, 243 millones de personas presentaron malaria clínica (86% en África), con casi 863.000 muertes (89% en África, la mayor parte de ellos, niños). La malaria sigue siendo una enfermedad endémica en más de 108 países y, si bien el diagnóstico basado en el parásito está en aumento, todavía no se identifica adecuadamente la mayoría de los casos presuntos de esta enfermedad, lo que se traduce en un uso excesivo de antimaláricos y una vigilancia deficiente de la enfermedad.¹

La OMS recomienda que, en todos los casos, el tratamiento de la malaria se sustente en el diagnóstico basado en el parásito.² El uso de las pruebas de detección rápida del antígeno constituye una parte fundamental de esta estrategia y es la espina dorsal de la expansión del acceso al diagnóstico de la malaria, ya que proporciona un diagnóstico basado en el parásito en las regiones en las que no puede mantenerse una microscopía de calidad adecuada. La cantidad de pruebas de diagnóstico rápido existentes y la escala de su uso han aumentado rápidamente en los últimos años. Sin embargo, las limitaciones de los estudios comparativos en el terreno, así como la naturaleza heterogénea de la transmisión y las características epidemiológicas de la malaria, han restringido la disponibilidad de datos de desempeño de buena calidad que los programas antimaláricos nacionales precisan para tomar decisiones fundamentadas

sobre las compras y la ejecución, y limitan la capacidad para extrapolar los resultados de los estudios en el terreno a diferentes poblaciones y períodos. Con este fin, en el 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales y la Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores (FIND) pusieron en marcha un programa de evaluación del desempeño comparativo de las pruebas de diagnóstico rápido de la malaria existentes en el mercado. Estos datos servirán de guía para las decisiones sobre las compras y ayudarán a mejorar la calidad de la fabricación de estas pruebas. Los resultados de la primera ronda de la evaluación de los productos se publicaron en abril del 2009 y, actualmente, constituyen la base de los criterios de compra para la OMS, otros organismos de las Naciones Unidas y los gobiernos nacionales.

En este resumen se presenta un panorama de los resultados de las dos primeras rondas de evaluación realizadas por la OMS de las pruebas de detección rápida de los antígenos de la malaria, que tuvieron lugar en el 2008 y el 2009, respectivamente, y se publican conjuntamente con los resultados de la segunda ronda. Los resultados de las dos rondas de exámenes deberán considerarse un único conjunto de datos; para más detalles acerca de los resultados de los productos, y a la interpretación y uso de estos resultados, deben consultarse los informes completos de las dos primeras rondas.

¹ *Informe Mundial Sobre el Paludismo, 2009*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009.

² *Guidelines for the Treatment of Malaria, Segunda edición*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010.

Programa de la OMS de evaluación de productos

Las evaluaciones de las pruebas rápidas de diagnóstico que se resumen en este documento se realizaron como una colaboración entre la OMS, el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, la Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) y otros asociados.³ Se invitó a todas las empresas que fabrican según las normas del sistema de calidad ISO 13485:2003 a que enviaran hasta tres pruebas para ser evaluadas dentro de este programa. En la primera ronda de pruebas, se evaluaron 41 productos de 21 fabricantes frente a grupos de sangre preparada de cultivos del parásito *Plasmodium falciparum*; en la segunda ronda, se evaluaron 29 productos de trece fabricantes. De estos productos, en 68 se procedió a la realización de la prueba frente a grupos de *P. falciparum* y *P. vivax* derivados de pacientes, y un grupo negativo para el parásito. Se evaluó la termoestabilidad después de dos meses de conservación a una temperatura y una humedad elevadas, y se tomó nota de la evaluación descriptiva de su facilidad de uso. De los 68 productos, 22 detectan únicamente *P. falciparum*, 39 detectan y diferencian la malaria causada por *P. falciparum* de la no causada por esta especie (panespecífica o específica de la especie), seis detectan la malaria causada por *P. falciparum* y la no causada por esta especie, sin distinguir entre ambas, y un producto se ideó para detectar únicamente *P. vivax*. Los fabricantes remitieron dos lotes de cada producto para la evaluación.

El grupo de cultivos del parásito *P. falciparum* de la primera fase se derivó de los mismos cultivos de *P. falciparum* en la primera y la segunda rondas. Sin embargo, los grupos de *P. falciparum* y *P. vivax* salvajes (muestras clínicas) se ampliaron en la segunda ronda. En concreto, las pruebas de *P. falciparum* se aumentaron de 79 en la primera ronda a 100 en la segunda, siendo 76 muestras de *P. falciparum* comunes a ambas rondas de pruebas. El grupo de *P. vivax* aumentó de 20 muestras en la

primera ronda a 40 en la segunda, y el grupo negativo para el parásito de 42 muestras negativas limpias⁴ y 48 muestras positivas para la enfermedad o para el factor inmunitario de la primera ronda aumentó a 50 de cada uno en la segunda. Para garantizar la congruencia, se comparó la distribución de las concentraciones de antígenos de las muestras de cultivos y salvajes, correspondientes a *P. falciparum*-HRP2, *P. falciparum*-pLDH y *P. vivax*-pLDH, entre las dos rondas de pruebas. Las medianas de las cantidades de *P. falciparum*-HRP2 y *P. falciparum*-pLDH fueron marginalmente inferiores en el grupo de la segunda ronda, en comparación con la primera; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa para ninguno de los antígenos ($p > 0,2$; prueba de Mann-Whitney). La mediana de la concentración de *P. vivax*-pLDH fue más alta en el grupo de la segunda ronda; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,68$; prueba de Mann-Whitney). Por lo tanto, los resultados de las dos primeras rondas son comparables y deben considerarse un único conjunto de datos para fines de compras. La evaluación ha sido concebida para proporcionar datos comparativos del desempeño de los lotes de producción remitidos de cada producto. Estos datos se usarán para guiar las decisiones de compra de la OMS, así como las de otros organismos de las Naciones Unidas y gobiernos nacionales. La evaluación de productos forma parte de un programa continuo de trabajo para mejorar la calidad de las pruebas de detección rápida que se usan, así como para respaldar una puesta en marcha amplia del diagnóstico fiable de la malaria en las zonas en la que esta enfermedad es prevalente. En abril del 2010 comenzó una tercera ronda de evaluación de productos.

³ Véase una lista completa de los asociados colaboradores en los informes completos de la primera y segunda rondas.

⁴ Muestras negativas limpias: muestras de sangre de voluntarios sanos que no tienen ninguna enfermedad ni anomalía sanguínea actual conocida.

Resultados de la evaluación

Los resultados (que se resumen en las figuras S1 y S2, y en los cuadros S1 y S2) ofrecen datos comparativos de dos lotes de productos con respecto a un grupo de muestras de parásitos diluidas a una densidad baja de parásitos (200 parásitos/ μ l) y una densidad más alta de parásitos (2000 o 5000 parásitos/ μ l). La primera es inferior a la densidad media de parásitos que se observa en muchas poblaciones en las que la malaria es endémica, y se considera cercana al valor umbral que las pruebas deben detectar para identificar de manera fiable la malaria clínica en muchos entornos.⁵ Para los fines de este informe, la medida principal de desempeño es la “puntuación de detección de las pruebas” (PDP):⁶ el porcentaje de muestras de malaria en el grupo que da un resultado positivo en dos pruebas de detección rápida por lote a una densidad más baja de parásitos, y en una única prueba de detección rápida por lote a la densidad más alta de parásitos. Así pues, no es una medida de la sensibilidad clínica de las pruebas de detección rápida, ni una tasa de positividad con respecto al grupo, sino una medida combinada de la tasa de positividad, además de la uniformidad entre pruebas y entre lotes. Las figuras también muestran las tasas de resultados positivos falsos frente a muestras de sangre que no contienen parásitos de la malaria ni marcadores conocidos de otras enfermedades, y la tasa a la cual se produjeron resultados no válidos.

La sensibilidad clínica de una prueba de detección rápida para detectar la malaria depende en gran medida de las condiciones locales, incluida la densidad parasitaria en la población destinataria, por lo cual variará entre las poblaciones con diferentes grados de transmisión. Los resultados de este informe muestran el desempeño comparativo entre las pruebas de detección rápida y dan una idea de cuáles son los productos que probablemente proporcionen una mayor sensibilidad en el

terreno, en especial en las poblaciones con infecciones de baja densidad. En general, a medida que los países reducen la prevalencia de la malaria e incluso se acercan a la eliminación de la enfermedad, la detección de densidades bajas de parásitos es cada vez más importante en la atención de los casos. Como indica la tasa de detección a densidades de 2000 parásitos/ μ l, la sensibilidad de muchos de estos productos será similar en poblaciones con densidades más altas de parásitos, aunque un subgrupo de cualquier población incluirá a individuos vulnerables que pueden contraer la enfermedad con densidades bajas del parásito (por ejemplo, los niños de corta edad, las embarazadas, los que están bien protegidos por mosquiteros de cama) y deben tenerse siempre en cuenta al interpretar los resultados de las pruebas de detección rápida.

La termoestabilidad (resumida en el cuadro S2) es de vital importancia para el mantenimiento de la sensibilidad de la prueba en el terreno. En consecuencia, a los fines de compras es fundamental que se preste especial atención a los resultados de estabilidad, de manera de garantizar que los productos que se van a usar en zonas con temperaturas altas de transporte y conservación cuenten con una estabilidad demostrada en el programa de evaluación de productos. Los requisitos variarán según el país: por ejemplo, si las pruebas se van a utilizar en zonas en las que las temperaturas rara vez son superiores a 30 °C, hay que hacer menos hincapié en la estabilidad a temperaturas altas.

Los requisitos relativos a la facilidad de uso también variarán en función del grado de capacitación y del entorno de trabajo de los usuarios. En particular, en los entornos de atención primaria de salud, cuanto más sencillas sean las pruebas, más fácil resultará evitar los errores de preparación e interpretación.

Pueden encontrarse resultados detallados de las evaluaciones en los informes de cada evaluación⁷ y en www.wpro.who.int/sites/rdt.

⁵ WHO Technical Consultation on Parasitological Confirmation of Malaria Diagnosis. Report. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (inédito).

⁶ Se denomina “tasa de detección” en el informe completo de la primera ronda, publicado en el 2009. Véase una explicación completa de la puntuación de detección de las pruebas (PDP) en el informe de la segunda ronda.

⁷ Malaria Rapid Diagnostic Test Performance: Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 1 (2008). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. ISBN 978 92 4 1598071.

Resumen de los resultados

Esta evaluación en laboratorio proporciona una medida comparativa del desempeño de las pruebas de detección rápida de una manera estandarizada, para distinguir entre las pruebas con un desempeño adecuado de las deficientes, a fin de fundamentar las decisiones de los programas de control de la malaria sobre las compras y guiar la política de compras de las Naciones Unidas.

Varias pruebas de detección rápida de las dos primeras rondas demostraron una detección uniforme de la malaria a densidades bajas del parásito (200 parásitos/ μ l), tienen tasas bajas de resultados positivos falsos, son estables a las temperaturas tropicales, son relativamente fáciles de usar y pueden detectar las infecciones por *P. falciparum*, *P. vivax* o ambas.

El desempeño entre los productos mostró una gran variación con una densidad baja de parásitos (200 parásitos/ μ l); sin embargo, la mayoría de los productos mostró un nivel alto de detección a 2000 o 5000 parásitos/ μ l). Las pruebas de detección de *P. falciparum* dirigidas al antígeno HRP2 registraron las tasas de detección más altas; sin embargo, algunas pruebas dirigidas a la detección del antígeno pLDH también presentaron una tasa de detección alta.

El desempeño de las pruebas varió entre los lotes y ampliamente entre productos similares, lo que confirma que es aconsejable que se evalúen los lotes tras la compra y antes de su uso en el terreno.

Los resultados subrayan la necesidad de que los fabricantes cuenten con materiales de referencia suficientes para el desarrollo de los productos y la liberación de los lotes. El programa de evaluación de las pruebas de detección rápida de la malaria de la OMS y la Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores, en colaboración con los CDC, ofrece grupos de pruebas de la calidad a los fabricantes como ayuda en este proceso.

Uso de estos resultados

En última instancia, es imprescindible que en las decisiones de compra, basadas en estos resultados, se tengan en cuenta las condiciones locales de transmisión y de la enfermedad en las que se usarán las pruebas (por ejemplo, la especie de *Plasmodium*, la variación del antígeno destinatario, las densidades parasitarias, el clima). Un diagnóstico certero es de vital importancia para una atención adecuada de los casos de malaria, sea que se base en la microscopía o en las pruebas de detección rápida. Estos resultados deberán usarse para preseleccionar los productos que se comprarán para su uso en los casos en los que no se disponga de una microscopía adecuada. Otras consideraciones, como la capacitación y los requisitos de actualización profesional, son componentes esenciales de la selección de los productos.

Asimismo, se recomienda evaluar cada lote de pruebas de detección rápida de manera estandarizada, antes de su distribución en el terreno, a fin de garantizar que se mantenga el desempeño óptimo demostrado por los lotes evaluados en el programa de evaluación del producto.⁸ No se debe realizar la compra de pruebas de detección rápida sin una preparación programática y de las infraestructuras para un uso correcto, incluidas la gestión de la cadena de suministro, la capacitación en el uso y eliminación de las pruebas, y la capacitación en la atención de los pacientes en respuesta a los resultados. Ambos informes proporcionan un algoritmo para ayudar en este proceso de toma de decisiones (primera y segunda rondas: Anexo 5).

⁸ El Programa de Evaluación de las Pruebas de Detección Rápida de la Malaria de la OMS-FIND proporciona gratuitamente la capacidad de evaluación de lotes en varios laboratorios regionales. Para acceder a este programa se puede escribir a las direcciones mal-rdt@wpro.who.int e info@finddiagnostics.org.

2 ANTECEDENTES

En el año 2006, la OMS calculó que 3.300 millones de personas corrían el riesgo de contraer la malaria. De estas, 243 millones estaban infectadas (86% en África) y casi 863.000 (la mayor parte, niños africanos) murieron a causa de la infección. En el 2009, la malaria seguía siendo endémica en 109 países, 45 de ellos en África. La OMS calcula que, ese año, aproximadamente 1,1 millones de personas seguían muriendo a causa de la enfermedad.

En el último decenio, han aparecido nuevas e importantes oportunidades para el control de la malaria, como el uso de mosquiteros con acción insecticida de larga duración, el rociado residual de los espacios interiores con insecticidas y el tratamiento combinado basado en la artemisinina. Es probable que estos instrumentos, junto con el aumento de la cobertura de los programas de control de la malaria, reduzcan la carga de la infección por la enfermedad en los países en los que se ejecuten de manera adecuada. A su vez, es probable que la proporción de episodios febriles atribuibles a la malaria disminuya considerablemente.

A pesar de las recomendaciones de la OMS para que se confirme el diagnóstico de las infecciones maláricas en el laboratorio en todos los casos antes de iniciar el tratamiento (2), el diagnóstico se basa muchas veces en el cuadro clínico (4). Sin embargo, en la mayoría de las regiones endémicas, la malaria constituye una minoría de enfermedades febriles “similares a la malaria”. La microscopía ha sido la piedra angular del diagnóstico y se la recomienda para el diagnóstico de esta enfermedad si se puede mantener su calidad; sin embargo, la necesidad de personal capacitado y de reactivos y equipo adecuados limita su disponibilidad y accesibilidad para muchas personas de las regiones endémicas de malaria. Los instrumentos de diagnóstico rápidos,

precisos y accesibles son cada vez más importantes a medida que los programas amplían el diagnóstico basado en el parásito y la prevalencia de la malaria disminuye. En los últimos años, las pruebas de detección rápida, que detectan los antígenos específicos (proteínas) de *Plasmodium* en la sangre entera de las personas infectadas, han surgido como una opción atractiva a la microscopía. Las pruebas de detección rápida que se fabrican actualmente vienen en distintas presentaciones (tira reactiva, casete o tarjeta) y contienen anticuerpos fijados a antígenos específicos, como la proteína rica en histidina 2 (HRP2) (específica de *P. falciparum*), la lactato deshidrogenasa panespecífica o específica de la especie de *Plasmodium* (pLDH) o la aldolasa (específica de todas las especies principales de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, figura 1).

Para tener una utilidad extendida, una prueba de detección rápida debe tener una sensibilidad elevada, a fin de garantizar que se detecten todas las infecciones de malaria clínicamente significativas; una especificidad alta, para permitir la vigilancia de la prevalencia baja de la malaria y la atención adecuada de la fiebre no malárica; y una estabilidad alta, para permitir su transporte y conservación en condiciones ambientales en las regiones en las que la malaria es endémica. Los estudios en el terreno de las pruebas de detección rápida publicados muestran una variabilidad elevada en el desempeño, debido probablemente a una calidad inadecuada de fabricación, la conservación y manipulación incorrectas, la preparación e interpretación deficientes y, en ocasiones, métodos, análisis y notificación deficientes de los estudios (5-13). En general, las pruebas de diagnóstico (por microscopía o por pruebas de detección rápida) hasta un nivel de 200 parásitos/μl detectarán de manera fiable casi todas las infecciones clínicamente pertinentes en las regiones en las que la malaria es endémica (4).

El número de pruebas de detección rápida existentes en el mercado ha aumentado rápidamente desde su introducción a finales de los años noventa. Se calcula que actualmente se comercializan 60 marcas y más de 200 pruebas, y se calcula que, en el 2008, se usaron de 50 a 70 millones de pruebas.⁹ Sin embargo, muchas veces, la supervisión normativa de los diagnósticos es débil y los organismos encargados de las compras se han enfrentado a considerables problemas en la selección de las pruebas de detección rápida adecuadas y en la garantía de la calidad. En vista de la falta de uniformidad de los resultados de los estudios en el terreno y de las dificultades inherentes a la evaluación de una gran cantidad de productos de manera estandarizada en estudios en el terreno, en el 2002, la OMS y varios asociados emprendieron un Programa de Evaluación de Productos de Pruebas de Detección Rápida de la Malaria, con el fin de elaborar y emplear una evaluación estandarizada del desempeño de las pruebas de detección rápida de esta enfermedad, y para guiar las decisiones y los mecanismos normativos de las compras. El Programa ha sido supervisado por la OMS y el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, en asociación con la Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores (FIND), y ha estado dirigido por un Comité Directivo y por consultas técnicas que tuvieron lugar del 2003 al 2010, supervisando la elaboración de procedimientos de trabajo normalizados

para el programa (14). Se estableció una red de lugares de recogida de muestras con el fin de contribuir con muestras para el banco mundial en los CDC y para facilitar las actividades locales de control de calidad (figura 2). El informe de la primera ronda de evaluación de productos se publicó en el 2009 (3) y en este segundo informe se añaden datos de desempeño de 29 pruebas de detección rápida. Las pruebas de la segunda ronda se realizaron en comparación con un grupo de evaluación ligeramente ampliado, con muestras nuevas con características similares en cuanto a la concentración total de antígenos, el origen de los parásitos y las muestras de sangre negativas al parásito. Los resultados deberán considerarse conjuntamente con los de la primera ronda (2008) (3).

⁹ Datos de la OMS sin publicar.

3 OBJETIVO

Evaluar las pruebas de detección rápida de la malaria con el fin de generar datos de desempeño que sirvan como guía para las compras de las pruebas de detección rápida para su uso en el terreno en los países en los que la malaria es endémica.

4 PROCEDIMIENTOS

Selección de las pruebas

En octubre del 2008, el Programa de Evaluación de las Pruebas de Detección Rápida de la Malaria de la OMS/FIND hizo una convocatoria de manifestación de interés dirigida a los fabricantes de pruebas de detección rápida de la malaria, junto con información en relación con los requisitos para la remisión de un producto a la segunda ronda del programa de evaluación de productos y las condiciones para la participación en el Programa de Evaluación.¹⁰ Los requisitos eran los siguientes: certificación ISO 13485:2003, suministro de cantidades suficientes de productos (1100 pruebas de cada uno de dos lotes) y cumplimiento del protocolo de la prueba de la estabilidad interna y en tiempo real (14).

Después de una convocatoria inicial para las manifestaciones de interés, 13 fabricantes enviaron un total de 29 productos para su inclusión en la segunda ronda. Después de una evaluación inicial frente a un grupo derivado de cultivo de *P. falciparum* (primera fase), 27 productos cumplieron los requisitos mínimos de desempeño y pasaron a la evaluación completa.

En resumen, de los 27 productos completamente evaluados, 6 están diseñados para detectar únicamente *P. falciparum*; 17, para detectar y diferenciar la malaria causada por *P. falciparum* de la no causada por esta especie;¹¹ tres, para detectar la malaria causada por *P. falciparum* y la no causada por esta especie, sin distinguir entre ellas; y uno, para detectar únicamente *P. vivax*. En los anexos 1 y 2 se proporciona un resumen completo de las características de los productos.

¹⁰ http://www.wpro.who.int/sites/rdt/who_rdt_evaluation/call_for_testing_round2.htm

¹¹ Uno es sólo para *P. vivax*.

Esquema del protocolo de evaluación de productos

El proceso de evaluación se muestra en la figura 1 y en el manual de métodos para la evaluación de productos de pruebas de diagnóstico rápido de la malaria, segunda versión (14). En pocas palabras, se evaluaron las pruebas de detección rápida de dos lotes de cada producto frente a un grupo de muestras de sangre criopreservadas, positivas y negativas para el parásito, y un grupo de muestras negativas para el parásito. En ambos lotes se examinó también la termoestabilidad, evaluada antes y después de dos meses de conservación a 4 °C, 35 °C y 45 °C. Finalmente, se elaboró una descripción de la facilidad del uso, con ayuda de un formato de evaluación estándar.

El proceso de realización de la prueba y todos los resultados fueron supervisados por el comité directivo del banco de muestras, y se dio a los fabricantes 60 días para comentar los resultados de cada producto individual antes de su publicación.

Grupos de evaluación

Las pruebas de detección rápida se evaluaron frente a tres grupos, específicamente:

- a) Líneas de cultivo de *P. falciparum* (incluye un subgrupo, grupo del “fabricante”) a bajas densidades de parásitos (200 parásitos/ μ l) y altas densidades de parásitos (2000 parásitos/ μ l).
- b) Especies salvajes de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*) de seres humanos infectados naturalmente y muestras negativas para el parásito a bajas densidades (200 parásitos/ μ l) y altas densidades de parásitos (2000 o 5000¹² parásitos/ μ l).
- c) Grupo negativo para el parásito (muestras “limpias” y muestras específicas de la enfermedad o específicas del factor sanguíneo).

En los manuales de métodos elaborados con este fin puede encontrarse un panorama del proceso de extracción y caracterización de las muestras (14-15). Los resultados de la caracterización pueden encontrarse en la página web de las pruebas de detección rápida de la OMS/WPRO.¹³

En resumen, se caracterizó cada muestra del grupo en cuanto a:

- 1) el origen geográfico;
- 2) la especie por microscopía por duplicado (dos microscopistas) y la confirmación por reacción en cadena de la polimerasa anidada de la infección monoespecie;
- 3) la secuencia del antígeno HRP2 por amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa;

- 4) la concentración de antígenos, determinada mediante ELISA cuantitativo para HRP2, pLDH, aldolasa;
- 5) la reacción en cadena de la polimerasa para la malaria y pruebas confirmatorias para otras patologías en el caso de las muestras negativas para el parásito.

Composición del grupo

Grupo de parásitos cultivados de *P. falciparum*

Se seleccionaron veinte cepas adaptadas al cultivo de *P. falciparum* de orígenes geográficos variados, incluidas 15 cepas con secuencia de HRP2 de tipo B, tres con el tipo A y dos con el tipo C. Todas las muestras se derivaron del banco de cultivos de los CDC y se diluyeron en sangre de donantes de Estados Unidos del grupo O+ (14).

Grupo de parásitos salvajes

El grupo (clínico) positivo para el parásito salvaje consistió en muestras de 100 casos de *P. falciparum* y 40 casos de *P. vivax*, derivadas de diez centros de recogida de Asia, África y América del Sur (figuras 2, 4a y 4b). Quince cepas de *P. falciparum* fueron de la secuencia de tipo B del antígeno HRP2; 59, de tipo A; 10, de tipo C, y 16, si bien expresaban HRP2, tenían secuencias no uniformes (probablemente debido a infecciones multiclonales).

Las muestras se recogieron de pacientes febriles y se procesaron según métodos estandarizados concebidos para conservar la concentración del antígeno destinatario (15). Después de diluciones y de crioconservación, las muestras se transfirieron al banco mundial de los CDC para su mayor caracterización. Las distribuciones de las concentraciones de HRP2, aldolasa y pLDH se determinaron en una muestra más grande, y se desarrolló un grupo de prueba que excluyó las muestras con extremos de concentración alta o baja de antígeno.

¹² Seis (6%) de los 100 conjuntos de muestras de dilución de *P. falciparum* fueron 200 y 5000 parásitos/ μ l y dos (5%) de los 40 conjuntos de muestras de dilución de *P. vivax* fueron 200 y 5000 parásitos/ μ l.

¹³ http://www.wpro.who.int/sites/rdt/who_rdt_evaluation/call_for_testing_round2.htm

Muestras de sangre negativas

El grupo negativo consistió en muestras negativas para el parásito, “limpias”, de bancos de sangre derivados de donantes en zonas no endémicas de las Filipinas, Madagascar, Estados Unidos, Senegal y Nigeria, y en muestras negativas para el parásito de donantes con enfermedades que pueden estar potencialmente en los diagnósticos diferenciales de la malaria, o con factores de sangre específicos comprobados por ser frecuentes en la comunidad o comprobados por tener el potencial de causar reacciones positivas falsas en las pruebas inmunocromatográficas (cuadro 2). Pueden encontrarse más detalles del grupo negativo para el parásito en <http://www.wpro.who.int/sites/rdt>.

Registro de las pruebas de detección rápida

La recepción de cada envío de pruebas de detección rápida en el centro de evaluación se anotó en un registro específico de pruebas de detección rápida. Se ofrecieron dispositivos de control de la temperatura a los fabricantes de manera gratuita, para acompañar los envíos de pruebas de detección rápida a los CDC. Todas las pruebas de detección rápida se conservaron inmediatamente a ≤ 25 °C, y los monitores de temperatura se rotularon con la fecha de recepción y, si procedía, se reenviaron para la descarga de la información.

Registro de los grupos de muestras

A todas las muestras del grupo se les asignaron números de identificación únicos en los centros de recogida y se conservaron en alícuotas de 50 μ l, a -70 °C hasta el momento de la prueba. Todos los datos relativos a la identificación de las muestras, la localización de la conservación y los resultados de la caracterización están almacenados en una base de datos segura y específica.

Fases de las pruebas

La evaluación se dividió en dos fases de pruebas:

Primera fase. Un paso de cribado, para permitir la selección de pruebas de detección rápida que cumplieran los requisitos mínimos de calidad. Se evaluaron los productos de dos lotes frente a un grupo de 20 muestras de *P. falciparum* derivadas de cultivos, a densidades altas de parásitos (2000 parásitos/ μ l) y densidades bajas de parásitos (200 parásitos/ μ l). Los productos no concebidos para detectar *P. falciparum* se excluyeron de la primera fase. Para pasar a la evaluación completa (segunda fase), un producto evaluado en la primera fase debe haber logrado una puntuación de detección de las pruebas del 80% frente a las muestras de 2000 parásitos/ μ l (figuras 5 y 6).

Segunda fase. Los productos de dos lotes se evaluaron frente a un grupo de muestras de sangre clínica diluidas que contenían parásitos salvajes y un grupo negativo para el parásito, en los que se evaluaron la termoestabilidad y la facilidad de uso.

- a. El grupo positivo para el parásito y negativo para el parásito estaba comprendido por 100 *P. falciparum*, 40 *P. vivax* a dos densidades de parásitos (200 parásitos/ μ l y 2000 o 5000¹⁴ parásitos/ μ l), y 100 testigos negativos para el parásito.

¹⁴ Seis (6%) de los 100 conjuntos de muestras de dilución de *P. falciparum* fueron 200 y 5000 parásitos/ μ l y dos (5%) de los 40 conjuntos de muestras de dilución de *P. vivax* fueron 200 y 5000 parásitos/ μ l.

- b. Evaluación de la termoestabilidad: Evaluación inicial de diez pruebas de detección rápida de cada uno de dos lotes frente a una única cepa aislada de *P. falciparum* derivada de cultivo (cepa Nigeria XII, Pf HRP2, de secuencia de tipo B, con concentración característica de antígeno) a 200 parásitos/μl y 2000 parásitos/μl, cuatro pruebas de detección rápida de cada lote frente a una muestra negativa. Este procedimiento se repitió después de que las pruebas de detección rápida se mantuvieron durante 60 días a 4 °C, 35 °C y 45 °C, con una humedad del 75%.
- c. Evaluación de la facilidad de uso: Después de familiarizarse con el dispositivo de evaluación, los técnicos describieron conjuntamente las características de seguridad de la sangre en la prueba, la calidad de las instrucciones, el número de pasos sincronizados y el tiempo total hasta la obtención del resultado, con ayuda de una guía de referencia estándar (14).
- d. Se requirió también una evaluación de la estabilidad a ser realizada por los fabricantes en el lugar de fabricación. Se solicitó a los fabricantes que evaluaran la termoestabilidad en tiempo real en intervalos de tres meses, frente a densidades altas y bajas de parásitos, suministradas por la OMS en el límite superior de su temperatura de conservación recomendada durante la vida útil y al final de la vida útil. Los resultados se envían a la OMS a intervalos periódicos, solo para uso interno.

Realización de las pruebas rápidas

Todas las pruebas de detección rápida se llevaron a temperatura ambiente antes del primer uso. Se inspeccionaron los cambios de color en el desecante y, en caso de haber cambios, los productos se desecharon. Las pruebas de detección rápida se rotularon con el número de identificación de la muestra, la dilución y la fecha cuando se realizó la prueba. La realización de las pruebas rápidas se hizo de conformidad con las instrucciones del fabricante, excepto la transferencia de sangre, que se realizó con una micropipeta desde el tubo de muestra. Un técnico anotó el resultado en el tiempo mínimo de lectura especificado. Un segundo técnico repitió la lectura del resultado en un intervalo de una hora para control interno e información de los fabricantes. Los técnicos se rotaron, y se les enmascaró en cuanto al tipo de muestra y en cuanto a los resultados obtenidos entre sí durante la segunda fase. En los anexos 1 y 2 se brinda un resumen descriptivo e ilustrado de las características de las pruebas, los pasos realizados y la guía para la interpretación de los resultados.

Interpretación de los resultados

Cada técnico anotó los resultados de las líneas testigo y de examen como positivos o negativos. Cada prueba se leyó contra un gráfico de colores estándar, y la intensidad de la banda se puntuó como 0 (ausencia de banda visible), 1, 2, 3 o 4. Si la línea testigo era registrada como ausente por alguno de los técnicos, la prueba se anotaba como no válida.

En las figuras 5 y 6 se muestra la secuencia de las pruebas con densidades baja y alta de parásitos.

5 GESTIÓN DE LOS DATOS

La recepción de los productos se anotó a mano en un registro de pruebas de detección rápida en los CDC, según los procedimientos normalizados de trabajo. Los datos relacionados con la extracción y la caracterización de las muestras se anotaron primero en formularios de informe impresos, según los procedimientos normalizados de trabajo, en los centros de recogida (figura 2), el Hospital de Enfermedades Tropicales de Londres (notificación de ELISA) y los CDC (PCR), y a continuación, se introdujeron directamente en hojas de cálculo Excel formateadas que posteriormente se importaron en una base de datos elaborada especialmente.

Cada técnico anotó individualmente, según los procedimientos normalizados de trabajo, los resultados de las pruebas del grupo de productos y de termoestabilidad realizadas en los CDC en los formularios de informe. Estos resultados se introdujeron como datos por duplicado y se analizaron las discrepancias observadas.

Todos los documentos de origen y los registros electrónicos del estudio se mantienen en un almacenamiento seguro hasta la conclusión de la evaluación, el análisis de los datos y la publicación de los resultados.

Los informes individuales de la evaluación de los productos y los datos sin procesar adjuntos se distribuyeron a los fabricantes para su examen sesenta días antes de la publicación del informe final.

6 GARANTÍA DE LA CALIDAD

Las pruebas de los productos se realizaron según los procedimientos normalizados de trabajo elaborados mediante experiencias de pruebas previas y se basan en las recomendaciones de las consultas de expertos; se hicieron modificaciones menores según las recomendaciones del Comité Directivo, antes de la segunda ronda (14). Se controló la calidad de los pasos cruciales, de la siguiente manera:

a) Calidad de las pruebas de detección rápida de la malaria y su uso

Todas las pruebas de detección rápida se conservaron en un medio controlado, a ≤ 25 °C; la bolsa se abrió y se comprobó el desecante inmediatamente antes de su uso; se siguieron las instrucciones del fabricante, excepto el uso del dispositivo de transferencia de sangre suministrado por el fabricante (se usó una micropipeta para garantizar un volumen correcto de sangre).

Se ofreció un dispositivo de control de la temperatura para su inclusión con las pruebas de detección rápida al ser enviadas al centro de evaluación. Se analizaron los registros en busca de cualquier temperatura que hubiera sobrepasado las condiciones de conservación recomendadas por el fabricante.

b) Calidad y objetividad de los resultados de lectura de las pruebas de detección rápida

Unos técnicos capacitados, a quienes se les examinó la agudeza visual, leyeron los resultados en buenas condiciones de luz, y los introdujeron por duplicado en una base de datos. Se rotaron los técnicos y se usaron las lecturas de un segundo técnico con fines de control interno. Se examinaron en detalle los resultados resumidos, y las posibles discrepancias se identificaron y comprobaron contra los formularios de informe de laboratorio originales.

Todas las muestras de parásitos salvajes se asignaron aleatoriamente con las muestras negativas para el parásito y se volvieron a rotular para una lectura enmascarada de los resultados de las pruebas de detección rápida.

c) Calidad de las muestras de los bancos de muestras

Se establecieron procedimientos normalizados de trabajo para la preparación de todas las muestras de los bancos de muestras (15). Se seleccionaron líneas de cultivos de parásitos y muestras salvajes, teniendo en cuenta los datos probatorios anteriores y los datos de estudios realizados específicamente. Todas las muestras de parásitos diluidas se conservaron y transportaron a -70 °C, y se usaron sólo una vez dentro de un lapso de ocho horas después de su descongelación.

d) Calidad del centro de evaluación de los productos

La División de Malaria y Enfermedades Parasitarias de los CDC es uno de los principales componentes operativos del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos. El laboratorio ostenta la acreditación del programa de modificaciones para el mejoramiento de los laboratorios clínicos (CLIA por su sigla en inglés) y está sometido a vigilancia por programas internos de sistemas de gestión de la calidad.

7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Cada centro de recogida de muestras obtuvo la aprobación de un Comité de Ética de la Investigación de la OMS y del comité de ética local para la recogida, el transporte y el archivo de muestras de sangre para fines de evaluación del producto, evaluación de los lotes y procedimientos de garantía de la calidad.

8 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Medidas de detección de parásitos: puntuación de detección de parásitos y tasa de positividad

Las pruebas de detección rápida de la malaria detectan el antígeno derivado del parásito. La relación entre la concentración del antígeno disponible de la muestra de sangre (después de la lisis de los hematíes y los parásitos) y la densidad del parásito periférico muestra una gran variación debido a factores tanto del huésped como del parásito. Además, la frecuencia en la población de factores específicos que pueden traducirse en un resultado positivo falso puede variar. Por lo tanto, la sensibilidad y la especificidad en el terreno de una prueba de detección rápida pueden cambiar en diferentes situaciones epidemiológicas. La evaluación que se comunica en este documento no predice la sensibilidad ni la especificidad en una situación dada en el terreno; notifica la detección comparativa de antígenos destinatarios y las tasas de resultados positivos falsos de las pruebas de detección rápida frente a un grupo estandarizado, de manera controlada y repetible. Como el grupo se elabora para ser una aproximación estrecha de las muestras en el terreno, se espera que las tasas de detección comparativa entre los productos se reflejen en tasas de detección comparativa similares en el terreno. Como el grupo está ideado para incluir una gran cantidad de muestras cercanas a los límites de detección de las pruebas de detección rápida (200 parásitos/ μ l), es probable que el grupo discrimine más claramente que un estudio en el terreno. Se desprende de ello que, en algunos entornos, por ejemplo, cuando

la densidad de parásitos es muy alta, quizá no se observen en poblaciones de pacientes algunas diferencias en la puntuación de detección de las pruebas (PDP) y en las tasas de positividad entre pruebas observadas frente al grupo de evaluación de la OMS, o estas diferencias pueden ser mucho más pequeñas. Además, cuando las densidades de parásitos son muy bajas, las tasas de detección pueden ser más bajas que las indicadas en este documento.

En referencia a la figura 5, un producto debe dar cuatro resultados positivos de la prueba al tiempo mínimo de lectura recomendado por el fabricante (dos del lote uno, dos del lote dos, al tiempo inicial de lectura) cuando se analiza frente a una densidad de parásitos de 200 parásitos/ μ l para contribuir a su puntuación de detección de las pruebas. Si se analiza frente a 2000 o 5000 parásitos/ μ l (figura 6), el producto debe dar dos pruebas positivas al tiempo mínimo de lectura recomendado por el fabricante (uno de cada lote). Así pues, la puntuación de detección de las pruebas es una medida de la uniformidad entre pruebas y entre lotes, así como la capacidad para detectar antígenos. La puntuación de detección de las pruebas correspondiente a *P. falciparum* indica un resultado de la prueba de detección rápida que confirma la presencia de *P. falciparum*, cuando se analiza frente a muestras de *P. falciparum* cultivado y salvaje, mientras que la puntuación de detección de las pruebas que no corresponde a (detección de *P. vivax* en este informe) indica unos resultados positivos para *Plasmodium* y negativos para *P. falciparum* cuando se analiza con muestras de *P. vivax* salvaje.

La tasa de positividad es el porcentaje de todas las pruebas de un producto determinado que dieron un resultado positivo de la prueba, al tiempo mínimo de lectura recomendado por el fabricante, cuando se analizó frente a una muestra de *P. falciparum* o *P. vivax*.

Resultados positivos falsos

Los resultados positivos falsos se analizan y notifican como dos grupos separados: los que tenían una identificación incorrecta de la especie y los que dieron un resultado positivo para muestras que no contenían parásitos de especies de *Plasmodium*. Específicamente, la tasa de resultados positivos falsos es el porcentaje de todas las pruebas de un producto concreto que dieron un resultado positivo cuando no debiera haber sido así, a partir de los resultados en el tiempo mínimo de lectura recomendado por el fabricante.

a) Identificación incorrecta de las especies

Se considera que una prueba da un resultado incorrecto de la especie si aparece una línea de prueba positiva de *P. falciparum* en el análisis frente a una muestra que contiene parásitos que no son *P. falciparum* (*P. vivax*). Las muestras de *P. falciparum* que dan solo una línea de prueba panespecífica visible (o no específica de *P. falciparum* en las pruebas de asociación también se consideran positivas falsas.

b) Resultados positivos falsos en muestras negativas para *Plasmodium*

Cualquier prueba que produce una lectura positiva a muestras sin parásitos *Plasmodium* se considera un resultado positivo falso. En la segunda fase, las muestras negativas para el parásito consisten en muestras negativas limpias y también muestras que contienen otros agentes infecciosos (por ejemplo, dengue, Leishmania, Chagas) y factores inmunológicos (por ejemplo, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antirratón) (cuadro 2).

Intensidad de banda

Todos los resultados positivos de las pruebas se anotaron según la intensidad de banda frente a un gráfico de referencia estándar, emparejado estrechamente con el color de la línea. Basándose en los primeros resultados del lector, la distribución de los resultados de la intensidad de banda se presenta como la intensidad media de banda de los resultados positivos. Además, la intensidad se expresó por cada resultado positivo (0, 1, 2, 3 o 4),¹⁵ como el porcentaje anotado en ese nivel.

Coincidencia entre los distintos lotes

La falta de coincidencia entre los lotes de pruebas se calcula a partir del número de muestras que dieron un resultado positivo en ambas pruebas de detección rápida analizadas en ese lote, frente a muestras positivas para el parásito a 200 parásitos/ μ l, y en la prueba de detección rápida única de cada lote analizada frente a muestras a 2000 (o 5000) parásitos/ μ l. Así pues, una coincidencia alta entre lotes indica la uniformidad en la detección de los parásitos de la malaria.

Pruebas no válidas

El número total de pruebas que se consideraron no válidas durante el análisis de ambos lotes, usando muestras a 200 parásitos/ μ l y 2000 (o 5000) parásitos/ μ l.

Termoestabilidad

Los resultados de las pruebas de termoestabilidad se notifican como el número de pruebas positivas (máximo 20)¹⁶ y la intensidad de banda media (solo para pruebas positivas), al inicio y después de que los lotes se conservaran a 4 °C, 35 °C y 45 °C durante dos meses, frente a una muestra de parásito *P. falciparum* a 200 y 2000 parásitos/ μ l.

¹⁵ Se usa un gráfico estándar de comparación de la intensidad que permite emparejar hasta la más cercana entre cuatro variantes de colores comunes de anticuerpos marcados usados en las pruebas de detección rápida, cada una a cuatro niveles de intensidad.

¹⁶ Diez pruebas por lote, con los resultados no válidos excluidos del análisis.

9 EVALUACIONES DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN RÁPIDA DE LA MALARIA EN EL LABORATORIO, EN COMPARACIÓN CON LAS BASADAS EN EL TERRENO

A pesar de las cualidades del programa de evaluación de productos, la evaluación no es completamente análoga a la evaluación en el terreno de las pruebas de detección rápida de la malaria. Con el fin de obtener un grupo que pudiera utilizarse de manera reproducible para evaluar las pruebas de detección rápida, las muestras de sangre se diluyeron, congelaron y conservaron a una temperatura inferior a -70°C . La sangre que ha sufrido un proceso de congelación y descongelación quizá no tenga exactamente las mismas características que la sangre fresca, pero como en las pruebas de detección rápida se produce una lisis de hematíes como primer paso, el efecto de esto es limitado. Otra variación con respecto a la equivalencia en el terreno radica en el uso de una micropipeta para administrar sangre al dispositivo de la prueba de detección rápida, en lugar del dispositivo de transferencia de sangre suministrado por el fabricante. Esto era necesario porque la sangre se recoge de un criotubo en lugar de una digitopunción, y los dispositivos de transferencia de sangre suministrados con un producto determinado pueden variar. Esta técnica también garantizó la uniformidad de la evaluación al reducir la probabilidad de error del usuario.

Los estudios en el terreno tienen una importancia en la selección del producto, especialmente en la determinación de cuál de una lista corta de productos es el más adecuado para los técnicos y la situación de su uso previsto por un programa (por ejemplo, las características de facilidad de uso). Estos estudios deberían tener objetivos definidos minuciosamente y procedimientos concebidos para lograr estos objetivos. Los estudios para determinar la sensibilidad y especificidad probables de un producto en el terreno también son importantes, pero requieren muestras de tamaño grande y poblaciones con densidades bajas de parásitos para detectar diferencias significativas entre los productos con un buen desempeño, tienen que estar controlados minuciosamente y, por lo tanto, son costosos. No permiten la comparación de una gran cantidad de productos. La OMS elaboró recomendaciones sobre prácticas adecuadas para los estudios de la malaria en el terreno que deben seguirse para mejorar la capacidad de repetición y la calidad de los resultados (16).

10 RESULTADOS

Resumen

En la segunda ronda de la evaluación de la OMS de las pruebas de detección rápida de la malaria, se evaluaron 29 productos frente a muestras de cultivo de *P. falciparum*, y 27 procedieron a la evaluación frente a muestras de parásitos de tipo salvaje recogidas de pacientes parasitémicos de tres continentes y un grupo grande de muestras negativas para el parásito. Se evaluó la termoestabilidad a las temperaturas que habitualmente se registran en los países en los que la malaria es endémica. Trece centros de investigación se comprometieron a realizar la recogida o la caracterización de muestras para establecer los grupos de evaluación. Entre abril y noviembre del 2009, en los CDC se realizaron más de 38.000 pruebas en total.

Los resultados de la evaluación revelan los siguientes resultados fundamentales:

- a) La gama total de resultados, incluidas las puntuaciones [anteriormente la “tasa de detección”], la tasa de positividad, las tasas de resultados positivos falsos y de termoestabilidad, fue similar a la notificada en la primera ronda (3).
- b) Algunas pruebas de detección rápida demostraron una detección uniforme de la malaria a densidades bajas del parásito (200 parásitos/ μ l), tienen una tasa baja de resultados positivos falsos, son estables a temperaturas tropicales, son relativamente fáciles de usar y pueden detectar infecciones por *P. falciparum*, *P. vivax* o ambos, lo que se añade a la cantidad de pruebas con buenos resultados incluidas en la primera ronda.
- c) El desempeño entre productos varió ampliamente a una densidad baja de parásitos (200 parásitos/ μ l); sin embargo, la mayoría de los productos mostró un nivel alto de detección de *P. falciparum* y *P. vivax* a 2000 (o 5000) parásitos/ μ l.
- d) Las pruebas de detección de *P. falciparum* dirigidas al antígeno HRP2 demostraron las tasas más altas de detección para *P. falciparum*; sin embargo, algunas pruebas dirigidas a la detección del antígeno pLDH también detectaron *P. vivax* con una uniformidad alta.
- e) El desempeño de la prueba varió entre los lotes de algunos productos.

En los cuadros 3 y 4 se resume el desempeño de las pruebas de detección rápida de la malaria frente a parásitos *P. falciparum* cultivados (cuadro 3) y a sangre que contenía parásitos *P. falciparum* y *P. vivax* salvajes y a muestras negativas de *Plasmodium* spp. (cuadro 4). Los datos tienen códigos de colores según categorías arbitrarias con el fin de facilitar la interpretación de los resultados, aunque esto no indica límites de desempeño aceptable o inaceptable. En los anexos 3 y 4 se presenta información detallada referente a los resultados de la primera y la segunda fases, respectivamente, de la evaluación de los productos. En las figuras 7 a 15 se muestra una interpretación gráfica de estos datos.

Primera fase: grupo de cultivos de *P. falciparum*

La mayoría (90%) de las pruebas detectó de manera uniforme $\geq 95\%$ de los parásitos *P. falciparum* cultivados a densidades altas del parásito (2000 o 5000 parásitos/ μl); sin embargo, la puntuación de detección de las pruebas fue muy variable (0 al 100%) a densidades bajas del parásito (200 parásitos/ μl). A densidades bajas del parásito, los productos con la puntuación más alta de detección de las pruebas estaban dirigidos al antígeno HRP2 (figura 7).

Segunda fase: muestras de *P. falciparum* y *P. vivax* salvajes y muestras negativas para *Plasmodium* spp.

Los siguientes resultados se refieren a los 27 productos que pasaron a la segunda fase.

a) Detección de *P. falciparum*

Veintiséis de los 27 productos de la segunda fase estaban concebidos para detectar *P. falciparum*. En comparación con el grupo de parásitos cultivados de *P. falciparum*, la puntuación de detección de las pruebas de y las tasas de positividad de muestras salvajes fueron en general más altas, lo que refleja el aumento del contenido de antígenos de las muestras salvajes. Al igual que en la primera fase, la mayoría de las pruebas (25; 92%) tuvo una puntuación de detección de las pruebas $\geq 95\%$ de muestras de *P. falciparum* a densidades altas del parásito, pero solo dos pruebas (7%) obtuvieron esta puntuación alta de detección a una densidad baja de parásitos (200 parásitos/ μl). Ambos productos estaban dirigidos al antígeno HRP2. Seis productos específicos únicamente para *P. falciparum* alcanzaron valores de la puntuación de detección de las pruebas de $\geq 50\%$ (figura 8).

b) Detección de *P. vivax*

La figura 9 muestra que, de los 20 productos pensados para detectar *P. vivax*, la mayoría detectaron las densidades altas del parásito (2000 o 5000 parásitos/ μl) de manera uniforme y varios lograron un valor alto de la puntuación de detección de las pruebas frente a muestras de 200 parásitos/ μl . Sin embargo, la detección total de la densidad baja de muestras de parásitos *P. vivax* salvaje fue más baja que la de *P. falciparum*. A densidades bajas del parásito (200 parásitos/ μl), solo cuatro productos (20%) tuvieron una puntuación de detección de las pruebas $\geq 90\%$ y 11 tuvieron una PDP $\geq 50\%$ (cuadro 4).

b) Detección combinada de *P. falciparum* y *P. vivax*

Considerando las 19 pruebas de asociación, siete (37%) tuvieron una puntuación de detección de las pruebas de $\geq 50\%$ para *P. falciparum* y *P. vivax* por igual, a la densidad baja de parásitos (200 parásitos/ μl) (cuadro 4). Varias tuvieron un buen desempeño a densidades altas del parásito. Las tres pruebas únicamente panespecíficas tuvieron una mejor puntuación de detección de las pruebas para *P. vivax* que para *P. falciparum*.

c) Tasa de positividad de *P. falciparum* y *P. vivax*

Además de la PDP, también se midió la tasa de positividad. Esto pone a un lado las diferencias entre las pruebas y los lotes capturadas en la puntuación de detección de las pruebas y mide el número total de veces en que una prueba dio un resultado positivo. Como cabía esperarse, las tasas de positividad fueron más altas que la puntuación de detección de las pruebas pero reflejaron la PDP frente a muestras de *P. falciparum* y *P. vivax* salvajes (figuras 10 y 11).

d) Intensidad de banda

Aunque las pruebas de detección rápida no son cuantitativas, los técnicos calificaron los resultados positivos según un gráfico de colores estándar y se calculó una intensidad de banda media (para resultados positivos) (anexo 4, cuadros A4.2 y A4.3). Hubo una correlación positiva entre la puntuación de detección de las pruebas, la intensidad de banda y la concordancia entre los lectores, lo que indica que, como se esperaba, las bandas de examen intensas se interpretaron de manera más fiable.

e) Tasas de resultados positivos falsos

Las tasas totales de resultados positivos falsos fueron bajas; sólo cuatro pruebas tuvieron tasas de > 10% en muestras negativas limpias, en cualquier línea de pruebas (una para la línea de pruebas de *P. falciparum*, tres en las líneas de pruebas panespecíficas) (figura 12). Se observaron tasas altas de resultados positivos falsos con algunas pruebas contra sangre negativa para el parásito con las cuatro anomalías sanguíneas inmunológicas, en el grupo que contenía muestras con RPR, factor reumatoide, anticuerpo antiADN y anticuerpo humano antirratón (figura 13). Sin embargo, las muestras fueron de tamaño pequeño.

Para información detallada referente a la anomalía sanguínea o patógeno que generó resultados positivos falsos para un producto determinado, consúltese el anexo 4 (cuadros A4.8 y A4.9).

Hay que destacar que no hubo una tendencia clara de tasas más altas de resultados positivos falsos para las pruebas con una puntuación más alta de detección, lo que indica que no hubo un equilibrio claro entre la sensibilidad y la especificidad de las pruebas a estos umbrales de detección (figuras 14 y 15).

11 TERMOESTABILIDAD

Se usó una única muestra de cultivo de *P. falciparum* como muestra de referencia para la evaluación de la termoestabilidad. Las variaciones en el desempeño inicial reflejan la variación entre pruebas, ya que la muestra a 200 parásitos/μl estaba en el límite de detección de algunos productos.

Varios productos eran estables, lo que significa que detectaron una muestra de *P. falciparum* cultivado el mismo número de veces al inicio y después de la incubación durante dos meses (humedad del 75%), a 4 °C, 35 °C y 45 °C (cuadro 5). Se presentan los resultados detallados en el anexo 4 (cuadros A4.11 a A4.13a) y en las figuras 16 a 23; los resultados de ambos lotes están combinados (puntuación máxima, 20; 10 pruebas por lote).

En total, los productos mostraron una estabilidad superior frente a muestras con densidades de parásitos altas (2000 parásitos/μl), en comparación con densidades bajas (200 parásitos/μl), figuras 16, 18, 20, 22, y figuras 17, 19, 21, 23, respectivamente, ya que no se apreciará un pequeño deterioro a estas densidades altas del parásito. En algunos casos, los productos que tenían una positividad inicial inferior a 20 de 20 pruebas mostraron una variación imprevisible en las tasas de positividad en una evaluación posterior después de dos meses, lo que es congruente con las líneas de pruebas en el límite de la visibilidad. Algunas líneas de pruebas mostraron un alto grado de estabilidad a 35 °C, pero perdieron la capacidad para detectar antígenos después de la incubación a 45 °C. Al igual que en la primera ronda, algunos productos mostraron un desempeño mejorado con la incubación (figuras 18 y 23), pero esto se apreció

menos en la segunda ronda. En general, la estabilidad de las líneas de pruebas de detección de pLDH fue inferior que la de las líneas de pruebas de detección de HRP2; sin embargo, al igual que en la primera ronda, algunas pruebas mostraron una estabilidad adecuada de las líneas de pruebas de pLDH, lo que indica pruebas combinadas termoestables.

El resumen de los resultados de las pruebas de termoestabilidad se presenta en el cuadro 5. Obsérvese que, como para el examen de la termoestabilidad se usa una muestra de *P. falciparum* derivada de cultivo, no es posible proporcionar datos de estabilidad en líneas de pruebas que detectan únicamente parásitos que no son *P. falciparum*. Tales datos y los datos confirmatorios sobre la estabilidad de lotes de producción recientes de todas las pruebas deberán obtenerse siempre de los fabricantes durante los procesos de selección de productos al adquirir pruebas de detección rápida (anexo 5).

12 DESCRIPCIÓN DE LA FACILIDAD DE USO

Después de adquirir suficiente experiencia en el uso de un producto, dos técnicos produjeron conjuntamente una evaluación acordada de la facilidad de uso de los productos. Los resultados, que constituyen una descripción del producto, con hincapié en aspectos considerados de importancia para la facilidad del uso en un entorno en el terreno, se presentan en el cuadro 6. Se recomienda que también se evalúe la facilidad del uso durante los procesos de selección de los productos al adquirir pruebas de detección rápida (anexo 5).

13 DISCUSIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS

En este informe se describe el desempeño de muchas de las pruebas comercializadas de detección rápida de antígenos de la malaria, que se fabrican según la norma de calidad ISO 13485:2003. Las pruebas de detección rápida de la malaria tienen el potencial de proporcionar un gran paso hacia adelante en la atención de la enfermedad febril en las zonas endémicas de la malaria. Para que las pruebas de detección rápida de esta enfermedad sean útiles en este contexto, deben tener suficiente:

- a) sensibilidad, para detectar casi todos los casos clínicamente significativos de malaria;
- b) especificidad, para discriminar con precisión entre la enfermedad febril no malárica y la malaria, con el fin de garantizar una atención adecuada y una vigilancia certera de la enfermedad;
- c) estabilidad, para que se mantenga la precisión después del transporte y la conservación en condiciones ambientales;
- d) facilidad de uso e inocuidad, para permitir una preparación segura y correcta, y una interpretación correcta de los resultados.

A fin de ayudar a los programas nacionales de control de la malaria y a otros organismos de compras en la selección de los productos adecuados para sus necesidades, se evaluaron las pruebas de detección rápida de la malaria en cuanto a estos cuatro requisitos principales. El grupo usado discriminó satisfactoriamente entre las pruebas de detección rápida evaluadas, lo que muestra una gama considerable de rendimiento. Hay que destacar que varios productos demostraron una tasa elevada de detección de antígenos, combinada con una tasa baja de resultados positivos falsos y una termoestabilidad adecuada, atributos esenciales si hay que fiarse de ellos como base para tomar decisiones en el tratamiento de la malaria en la mayoría de las poblaciones endémicas.

Los principales resultados de este informe se presentan en los cuadros 3 y 4. En estos las pruebas de detección rápida se agrupan por tipos, en función de lo que tienen la finalidad de detectar, por ejemplo, únicamente *P. falciparum*, *P. falciparum* y especies que no son *P. falciparum*, sólo especies que no son *P. falciparum* o todas las especies de malaria sin discriminación. Se presentan las puntuaciones de detección de los grupos a concentraciones altas y bajas del parásito, al igual que las tasas de resultados positivos falsos y el porcentaje de resultados no válidos de las pruebas. Las pruebas en cada categoría se enumeran en orden alfabético, pero los resultados tienen códigos de colores para ayudar al lector en la interpretación rápida de los datos. Estos códigos de colores tienen la finalidad de usarse para comparar rápidamente el desempeño en las diferentes categorías y no como valores umbrales de desempeño para guiar la selección o la adquisición de las pruebas. Al elegir un producto adecuado, también es importante examinar los resultados de estabilidad (cuadro 5) en el contexto de las condiciones esperadas de transporte y conservación de las pruebas de detección rápida en el terreno.

Esta evaluación se realiza frente a un grupo estandarizado de muestras de cultivo de *P. falciparum* y de sangre congeladas por técnicos experimentados, en un laboratorio de investigación, y no es una evaluación en el terreno de la precisión de las pruebas de detección rápida en un contexto epidemiológico específico, en las manos de los usuarios a los que están destinadas las pruebas. El grupo está pensado para imitar lo más estrechamente posible las muestras de sangre fresca de los casos reales, permitiendo al mismo tiempo una comparación directa y simultánea de una gran cantidad de productos, de una manera que controle los factores de confusión y se calibre a un nivel que probablemente discrimine las diferencias de desempeño de diversos productos. Por lo tanto, en la interpretación de los resultados, es importante que se tengan en cuenta los siguientes puntos de examen.

La puntuación de detección de las pruebas (PDP) y su relación con la sensibilidad

La evaluación de las pruebas de detección rápida contra un grupo de parásitos salvajes de la segunda fase, con densidades de 200 parásitos/ μl (figuras 8 y 9), reveló una amplia gama de frecuencias y uniformidad de la detección de antígenos entre los productos, lo que se registró como la “puntuación de detección de las pruebas” (PDP).¹⁷ Como era de esperarse, la evaluación a densidades más altas de parásitos (2000 o 5000 parásitos/ μl) se traduce en diferencias menores en el desempeño. Como se examinaron dos pruebas, cada una de dos lotes diferentes, a una densidad de 200 parásitos/ μl , y como los cuatro resultados tenían que ser positivos para que una muestra se considerase detectada por una prueba de detección rápida, un resultado positivo indicó por igual la capacidad de un producto para detectar el antígeno destinatario en la muestra y hacerlo de manera uniforme (ambas pruebas de ambos lotes). Deberán detectarse densidades de parásitos de aproximadamente 200 parásitos/ μl para garantizar en el terreno una sensibilidad elevada para la infección clínicamente significativa de malaria en muchas poblaciones en las que la malaria es endémica (4).

Se prevé que la puntuación de detección de las pruebas frente a los grupos usados en esta evaluación sea diferente de la sensibilidad de la prueba, en un contexto clínico específico, por cinco razones principales.

- 1) El desempeño puede variar entre los lotes del mismo producto. La variabilidad del desempeño entre lotes es un problema con todas las pruebas de diagnóstico y no se puede garantizar que los resultados encontrados aquí predigan los resultados de diferentes lotes de pruebas de detección rápida. Es importante examinar los lotes antes de su distribución en el terreno, con el fin de garantizar que se mantenga el desempeño esperado (apartado 15.2).

- 2) En los contextos clínicos, los pacientes muestran una gran variedad de densidades de parásitos, cuya amplitud dependerá de las características epidemiológicas locales de la enfermedad. La magnitud de la densidad de parásitos en la población examinada afecta a la sensibilidad clínica de la prueba. Es probable que la PDP frente al grupo de pruebas de muestras de sangre diluidas a 200 parásitos/ μl infravalore la sensibilidad clínica de una prueba de detección rápida en zonas de transmisión alta, donde muchas veces los pacientes sintomáticos tienen densidades mucho más altas de parásitos en la sangre. Muchas pruebas que mostraron solo una detección moderada del grupo de 200 parásitos/ μl pueden tener un desempeño muy bueno en tales entornos, como se demuestra por la mejor puntuación de detección de las pruebas de la mayoría de los productos frente al grupo fijado a 2000 parásitos/ μl .

Es importante tener en cuenta que, al interpretar las figuras S1, S2, 7 a 9, y los códigos de colores de los cuadros 3 y 4, es poco probable que las pequeñas diferencias en la puntuación de detección de las pruebas observadas en las pruebas de detección rápida con un mejor desempeño en esta evaluación se traduzcan en diferencias notorias en la sensibilidad clínica, y otros factores, como la estabilidad, el costo, o la facilidad de uso y la capacidad de fabricación pueden ser factores más importantes en la selección de las pruebas.

Teniendo en consideración la densidad de parásitos de las poblaciones a las que están destinadas las pruebas y la probable sensibilidad en el terreno de las pruebas de detección rápida, es importante señalar que, incluso en las zonas con una transmisión elevada y una inmunidad intensa a la malaria, las poblaciones pueden comprender a personas con densidades bajas del parásito pero con infecciones clínicamente significativas (por ejemplo, niños de corta edad, embarazadas, los que usan con regularidad mosquiteras para la cama, los inmigrantes y

¹⁷ En el informe de la Evaluación de Productos de la OMS: en la primera ronda, la PDP se denominó “tasa de detección” (3).

otros que presentan una disminución de la inmunidad). Por lo tanto, es muy importante la capacidad para detectar de manera fiable las infecciones con una densidad baja de parásitos. Como algunos países avanzan hacia la eliminación, la inmunidad de la población disminuirá y cada vez será más importante usar pruebas de diagnóstico que detecten densidades bajas del parásito (es decir, con una puntuación alta de detección de grupos frente a muestras de 200 parásitos/ μ l).

- 3) El desempeño de las pruebas contra el grupo de exposición tal vez no esté directamente relacionado con la sensibilidad en las pruebas clínicas y hay una variabilidad en la secuencia de aminoácidos del antígeno HRP2 de *P. falciparum* que puede afectar a la capacidad de las pruebas de detección rápida para detectarla. En algunos parásitos *P. falciparum* el antígeno HRP2 quizá no sea detectable en absoluto. Concretamente, hay pruebas de que las cepas de *P. falciparum* en algunas zonas de América del Sur no expresan antígenos HRP2 debido a eliminaciones del gen (17). Si una proporción significativa de parásitos en una zona determinada no expresa el antígeno HRP2, es necesario usar pruebas que detecten otros antígenos destinatarios (pLDH o aldolasa). Actualmente se está cartografiando la distribución de dichas cepas.
- 4) Los métodos usados para transportar y conservar las pruebas pueden afectar a su sensibilidad en el terreno. Las pruebas usadas en esta evaluación se enviaron y conservaron en condiciones destinadas a protegerlas contra la degradación causada por la temperatura elevada u otras condiciones extremas. Si no se toman precauciones parecidas con las pruebas de detección rápida compradas, podría producirse una pérdida de la funcionalidad. Las temperaturas ambientales de las condiciones de conservación presentan una gran variación en los contextos en los que estas pruebas se usan con frecuencia, al igual que las temperaturas durante el transporte y, por lo tanto, los requisitos para la termoestabilidad de un producto serán diferentes.

- 5) La sensibilidad y la especificidad diagnósticas están en función de la calidad de preparación e interpretación de las pruebas. En esta evaluación de productos, personas con una alta capacitación realizaron todos los exámenes. En el ámbito clínico, los trabajadores con una capacitación y supervisión limitadas usarán muchas veces las pruebas de detección rápida de la malaria. Un diseño sencillo y resultados claramente interpretables tendrán un efecto en garantizar que la competencia técnica de un producto se traduzca en un diagnóstico certero en el terreno.

Tasa de resultados positivos falsos y especificidad

En este documento se informan las tasas de resultados positivos falsos frente a un grupo de muestras negativas limpias, obtenidas de sangre donada en contextos de transmisión baja por personas sin síntomas de malaria. Además, se calcularon las tasas de resultados positivos falsos frente a un número más pequeño de muestras con características específicas que afectan la probabilidad de obtener un resultado positivo falso de una prueba de inmunodiagnóstico (por ejemplo, el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares) o que pueden tener significación en una población específica en regiones endémicas para la malaria (por ejemplo, leishmaniasis, dengue). La importancia de estos resultados variará según la zona de uso prevista. Por ejemplo, una tasa alta de resultados positivos falsos frente a muestras de sangre de pacientes con dengue tal vez no sea un factor significativo a tener en cuenta en las regiones en las que no hay presencia de dengue. En vista del pequeño número de muestras en cada categoría de esta evaluación, los resultados deberán considerarse principalmente como una guía para destacar posibles reacciones cruzadas, que precisarán una vigilancia estrecha si son pertinentes para la población destinataria.

En general, es preferible adquirir un producto con una tasa baja de reacciones positivas falsas. En el caso de muchas pruebas de diagnóstico, debe lograrse un equilibrio entre una tasa alta de detección de antígenos (sensibilidad) y una tasa baja de resultados positivos falsos (especificidad). El contexto en el cual se usará la prueba guiará la importancia relativa de estos dos factores en la elección de un producto frente a otro. En esta evaluación no hubo ninguna correlación entre las puntuaciones más bajas de detección de grupos (pérdida de sensibilidad) asociadas con tasas bajas de resultados positivos falsos (especificidad alta). Algunos productos lograron una puntuación alta de detección de las pruebas y una tasa baja de resultados positivos falsos.

Termoestabilidad

Las pruebas de detección rápida que se usaron en esta evaluación se mantuvieron durante dos meses a 35 °C y a 45 °C, y a una humedad del 75%, y luego se las probó nuevamente para evaluar la estabilidad a estas temperaturas. La importancia de la termoestabilidad variará en función de las condiciones ambientales bajo las cuales se espera que se transporte y conserve un producto. Así pues, la estabilidad a temperaturas altas será de vital importancia si una prueba de detección rápida se va a conservar a un nivel clínico en un país cuyas temperaturas ambientales pueden llegar a 45 °C en la estación calurosa, pero serán menos importantes en un entorno de gran altitud o tropical más frío, donde las temperaturas rara vez sobrepasan los 35 °C. La mayoría de las pruebas de detección rápida existentes en el mercado indican 30 °C como la temperatura máxima de conservación. Se usaron temperaturas más altas para esta evaluación porque es frecuente que los países en los que la malaria es endémica tengan temperaturas ambientales máximas de 35 °C o superiores, aunque el uso de métodos de conservación en frío permitirá la conservación y el uso seguros de productos concebidos para ser conservados a temperaturas inferiores a estas. Cuando sea probable que el transporte y la conservación de las pruebas de detección rápida se produzcan a temperaturas ambientales altas, la termoestabilidad deberá considerarse un factor significativo para asegurar el mantenimiento de la sensibilidad.

La humedad alta acelerará la degradación de las pruebas de detección rápida de la malaria y de otras pruebas de flujo lateral. Todos los productos de esta evaluación se envasaron en sobres individuales, que contienen un desecante y han sido concebidos para protegerlos de la humedad. Esto permite al usuario abrir el sobre de una prueba específica en el momento de su uso, limitando la exposición a una humedad alta. Durante la fase de examen de la estabilidad de esta evaluación, las pruebas de detección rápida se conservaron a una humedad de 75%. El envasado, si está en buenas condiciones, deberá proteger el contenido de la exposición a una humedad alta durante la conservación. Así pues, los resultados de las pruebas de estabilidad presentados en este documento proporcionan una evaluación de la estabilidad de la prueba de detección rápida y de la calidad de su envasado.

Varios productos mostraron una gran estabilidad a las temperaturas y los tiempos usados en esta evaluación. En general, las líneas panespecíficas (pLDH) fueron menos estables que las líneas de pruebas de HRP2, pero hubo un solapamiento entre la estabilidad de las pruebas frente a estas dianas, y una línea de pruebas de pLDH en unas pruebas de asociación mantuvo tasas de positividad muy buenas después de dos meses a 45 °C. Aunque la temperatura y la humedad se mantuvieron constantes en esta evaluación, las temperaturas en el terreno fluctúan según la hora del día y la estación. Mientras que la conservación durante dos meses a una temperatura fija no puede predecir con precisión la estabilidad a largo plazo en condiciones en el terreno, la pérdida de detección del parásito durante este periodo indica una probabilidad de que se pierda una sensibilidad significativa cuando unas temperaturas de conservación parecidas o más altas comprenden una cantidad significativa del tiempo de conservación, e indica la probabilidad de una sensibilidad más alta a la degradación durante periodos breves de exposición, a temperaturas mucho más altas, por ejemplo, durante el transporte (18, 19).

Descripción de la facilidad de uso

La sensibilidad y la especificidad de los resultados de las pruebas de detección rápida están en función de la calidad de preparación e interpretación de la prueba. En general, es probable que un formato más sencillo, con menos pasos o una menor cantidad de materiales extraños requeridos, se prepare e interprete de manera más fiable. Así pues, en general, las pruebas de detección rápida en formato de casete se preparan e interpretan de manera más fiable que los productos en formato de tira reactiva (20). El costo adicional que supone dicho formato puede equilibrarse por las ventajas de la mayor precisión y, en algunos casos, de menos equipo adicional requerido para realizarlas.

El método de transferencia de sangre del paciente a la prueba es importante para la seguridad del usuario y para la exactitud del volumen de sangre transferido. Los dispositivos para la transferencia de sangre se suministran con las pruebas de detección rápida y su diseño muestra una gran variación. En esta evaluación no se examinó formalmente el desempeño de los dispositivos de transferencia de sangre, ya que la sangre se transfirió desde un tubo mediante una micropipeta para garantizar que se usara el volumen especificado por el fabricante. Los programas que adquieren pruebas de detección rápida deben sopesar la idoneidad del dispositivo suministrado para la transferencia de sangre, incluida la experiencia previa de los profesionales sanitarios, así como los costos y el tiempo requeridos para la actualización profesional. Muchas veces puede ser conveniente hablar con los fabricantes acerca de la posibilidad de cambiar el dispositivo de transferencia de sangre suministrado normalmente por otro.

La claridad de los resultados es importante para la interpretación de las pruebas. Es menos probable que se pase por alto una línea de prueba claramente visible (intensa) que una línea que es apenas visible. Si bien siempre deben garantizarse una buena competencia de lectura y un lugar de trabajo adecuado, los trabajadores sanitarios a veces pueden tener una visión subóptima o pueden trabajar en condiciones de iluminación insuficiente. La intensidad de la línea de la banda de prueba está estrechamente relacionada con la puntuación de detección de las pruebas lograda por las pruebas de detección rápida en este informe (cuadros A4.2, A4.3).

La importancia del formato y la sencillez del diseño de la prueba estarán en función de los usuarios a los que está destinada la prueba. Los técnicos de laboratorio capacitados pueden manipular un procedimiento complicado de manera más fiable que los voluntarios en las aldeas, que tienen una supervisión limitada. En todos los casos, deberán incluirse una capacitación específica, basada en la competencia, y una supervisión adecuada en cualquier programa de diagnóstico basado en las pruebas de detección rápida, y deberán darse instrucciones claras, en un lenguaje y un formato adecuados para el usuario¹⁸ (20-22).

Variabilidad entre los lotes

En este programa de pruebas se evaluaron solo dos lotes de producción de cada producto. Las pruebas de detección rápida de la malaria son productos biológicos complejos, elaborados con componentes suministrados con frecuencia de diversas fuentes y que están sujetos

¹⁸ Para ejemplos genéricos y específicos del producto, consulte http://www.wpro.who.int/sites/rdt/using_rdt/training/ y <http://www.finddiagnostics.org/programs/malaria/>.

a condiciones variadas durante su fabricación, que pueden afectar a la calidad del producto final. Todos los fabricantes que entraron en esta evaluación cuentan actualmente con la certificación ISO 13485:2003, una norma concebida para brindar garantía de uniformidad de la calidad del producto final, si se la ejecuta correctamente. Los resultados presentados en este documento indican que, en efecto, existe variabilidad entre los lotes, y la OMS recomienda encarecidamente que una muestra de pruebas de detección rápida de cada lote de producción se someta a pruebas antes de su distribución en el terreno, a fin de garantizar que cumpla la norma adecuada. La OMS puede facilitar este tema (apartado 15.2).

Dado que también se produce una variabilidad entre las pruebas, esto se detectará en cierta medida mediante el examen sistemático de los lotes. Garantizar que los fabricantes tengan normas de fabricación adecuadas debería reducir al mínimo la probabilidad de incongruencias debidas a prácticas inadecuadas en el proceso de fabricación. Se dispone de grupos basados en cultivos¹⁹ que son subconjuntos del grupo de la primera fase de esta evaluación como patrones de referencia para que los fabricantes fijen sus propios criterios de liberación de los lotes, y el desarrollo de grupos basados en antígenos recombinantes es un punto central del trabajo de la Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores, el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales y la OMS.

Antígenos y especies detectadas

Las pruebas de detección rápida de la malaria incluidas en esta evaluación detectan uno o más de tres antígenos del parásito (HRP2, pLDH y aldolasa) en diversas combinaciones. HRP2 está presente solo en *P. falciparum*, mientras que la aldolasa y el antígeno pLDH están presentes en las cuatro especies, y pueden utilizarse como dianas panespecíficas o para todas las especies. Algunas pruebas usan diferencias en las secuencias del antígeno pLDH entre las especies como medio para diferenciar *P. falciparum* de *P. vivax* y otras especies. Hay un solapamiento considerable en la puntuación de detección de las pruebas de los productos dirigidos a

los diferentes antígenos de esta evaluación. Si bien los productos con la puntuación más alta de detección de grupos para *P. falciparum* estaban dirigidos a HRP2, varios productos que detectan el antígeno pLDH demostraron una PDP alta contra *P. vivax*. Las estabildades de las pruebas dirigidas a estos antígenos diferentes también se solaparon.

En la elección de la prueba de detección rápida se debería tener en cuenta el antígeno al que está destinada la prueba: las pruebas de detección rápida que detectan el antígeno HRP2 no deberán usarse en las regiones en las que se presentan tasas altas de ausencia de expresión de HRP2 (17). Las pruebas que detectan solo HRP2 (sin líneas de pLDH o aldolasa) tendrán una utilidad limitada en los lugares donde sea frecuente la malaria no causada por *P. falciparum*. Las pruebas de detección rápida de pLDH (y, posiblemente, de aldolasa) pueden tener otras ventajas cuando la persistencia del antígeno (frecuente con HRP2) puede resultar en una tasa alta de resultados positivos falsos en las zonas en las que la repetición temprana de la prueba es frecuente en las semanas inmediatamente posteriores al tratamiento.

La sensibilidad requerida de una prueba también puede variar según la especie; una prueba menos sensible puede ser aceptable para la detección de *P. vivax*, en comparación con la detección de *P. falciparum*, ya que los desenlaces graves a causa de diagnósticos pasados por alto son menos probables. El uso de una prueba panespecífica suficientemente sensible puede ser adecuada en las zonas en las que se presentan *P. falciparum* y *P. vivax*, si todas las infecciones fueran a tratarse inicialmente como si fueran una infección causada por *P. falciparum* con un tratamiento asociado, basado en artemisinina. En la primera ronda de evaluación de los productos se demostraron pruebas con puntuaciones de detección altas, tanto para *P. falciparum* como para *P. vivax* (3).

Debe señalarse que, en esta evaluación, no se evaluó la detección de *P. ovale* o *P. malariae* por las pruebas panespecíficas, debido a la falta de fuentes de infección adecuadas, causadas por una sola especie de estos parásitos.

¹⁹ Para acceder a estos grupos, póngase en contacto con: mal_rdt@wpro.who.int, cunninghamj@who.int o info@finddiagnostics.org.

14 USO DE ESTOS RESULTADOS PARA GARANTIZAR LA CALIDAD DEL DIAGNÓSTICO EN EL TERRENO

En este informe se proporcionan datos para guiar los programas de lucha contra la malaria en la selección de los productos con una probabilidad de desempeñarse en un nivel alto en los contextos concretos en los que funciona el programa. La decisión final sobre la selección de los productos requiere que estos datos se consideren de manera sistemática, teniendo en cuenta la distribución de las densidades de parásitos de la población destinataria en las cuales se usarán las pruebas, así como la experiencia y la capacitación de los usuarios previstos. Debe solicitarse más información al fabricante y a otras fuentes. En el anexo 5 se presenta un algoritmo que sirve de guía para este proceso.²⁰

Si bien las pruebas de detección rápida de la malaria pueden aplicarse en varios entornos, el potencial más alto para la repercusión sobre la salud pública está en la ampliación del acceso a un diagnóstico certero y basado en el parásito de la malaria a regiones y poblaciones en las que no resulta práctico mantener un análisis basado en la microscopía de buena calidad, lo que hace posible la puesta en marcha de las recomendaciones recientes de la OMS sobre el diagnóstico universal, basado en el parásito, antes del tratamiento antimalárico (2). Esto se aplica actualmente a la mayoría de las personas con riesgo de sufrir malaria en los países endémicos (1). En muchos entornos en los que se han introducido pruebas de detección rápida, se ha observado que la tasa verdadera de parasitemia es considerablemente más baja que la esperada, lo que permite a los sistemas de salud reducir el desperdicio de los medicamentos

antimaláricos y centrarse en la atención adecuada de las causas de fiebre no atribuibles a la malaria, incluidas la neumonía y la sepsis tempranas. Por lo tanto, un programa satisfactorio de pruebas de detección rápida debe dirigirse no solo a la malaria sino también al tratamiento de otras enfermedades febriles comunes y graves que se producen localmente, en los diagnósticos diferenciales de la malaria, si se desea lograr la repercusión plena posible de un programa de pruebas de detección rápida en la salud pública.

Más allá de las compras

Las pruebas de diagnóstico representan normalmente el punto de partida en una intervención en un sistema sanitario y su uso presupone que se logre una atención adecuada de los pacientes, basada en las pruebas. Así pues, la introducción satisfactoria de las pruebas de detección rápida requiere una planificación meticulosa, más allá de la adquisición racional, a fin de garantizar suministros uniformes de todos los materiales necesarios (incluidos guantes, recipientes de eliminación de objetos punzocortantes y suministros requeridos para la posterior atención de los casos), la capacitación de los usuarios, la sensibilización de la comunidad, y la vigilancia de la calidad y los resultados diagnósticos. Esto se extiende más allá de la atención de la malaria, a la atención de otras enfermedades febriles y a los sistemas de suministro de los servicios de salud, y requiere un

²⁰ Se puede consultar una guía interactiva ideada para ayudar a preseleccionar la prueba según las necesidades individuales del programa, basada en el desempeño de las pruebas en la primera y segunda rondas del Programa de Evaluación de Productos de la OMS-TDR-FIND en http://www.finddiagnostics.org/programs/malaria/find_activities/product_testing/.

abordaje integrado con otros programas de salud que repercuten en la atención de las enfermedades febriles. Este informe ofrece información para que sirva como guía para la compra de las pruebas de detección rápida dentro de este contexto. Varios factores, además de las características del rendimiento que se informan aquí, deben afectar a las decisiones acerca de las compras. En el anexo 5 se presenta un ejemplo de un algoritmo para guiar estas decisiones.

Los detalles de la puesta en marcha variarán ampliamente entre los programas, según la capacidad y las necesidades locales. En el anexo 6 pueden encontrarse más recomendaciones sobre los presupuestos, la planificación y la puesta en marcha.

Evaluación de los lotes

De manera complementaria al programa de evaluación de productos, la OMS, el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales y la Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores respaldan actualmente a los laboratorios que realizan una garantía de la calidad continua de las pruebas de detección rápida, en forma de evaluación de los lotes. Este programa responde a las solicitudes de los programas nacionales de la malaria, los fabricantes y los organismos de compras de evaluar la calidad de los lotes de pruebas de detección rápida antes de su adquisición o cuando llegan al país, antes de su distribución en el terreno y su uso clínico. La evaluación se realiza frente a grupos positivos y negativos para el parásito, preparados y caracterizados de la misma manera que los grupos usados en esta evaluación. Otras instituciones nacionales también han desarrollado esta capacidad. La evaluación de los lotes brinda la tranquilidad a los países de que el producto que han adquirido tiene un desempeño en un nivel alto antes de su distribución, y ayuda a garantizar que los fabricantes produzcan lotes uniformemente buenos y mejoren sus productos.

Los países o los fabricantes envían entre 125 y 175 pruebas de detección rápida al centro regional de evaluación de lotes, donde son evaluados contra un grupo pequeño de parásitos, a densidades altas y bajas del parásito y de muestras negativas (figura 2). A continuación, se incuban a una temperatura cercana a la temperatura de conservación especificada por el fabricante, y se repite el análisis cada seis meses, hasta su fecha de caducidad. Los resultados iniciales están disponibles después de cinco días y luego se envían a intervalos periódicos. Los detalles del protocolo pueden encontrarse en el manual de métodos publicado para la evaluación de los lotes (15). Se alienta a los programas nacionales de malaria y a los organismos encargados de las compras a que participen en el programa de evaluación de los lotes.

Para tener acceso a la evaluación de los lotes por medio del programa de la OMS - Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores, póngase en contacto con: mal-rdt@wpro.who.int o info@finddiagnostics.org, por lo menos dos semanas antes de que las pruebas de detección rápida estén listas para su envío. Al recibirse una solicitud, se enviarán un formulario e instrucciones para el envío. Después de que los envíos de pruebas de detección rápida se reciben en el laboratorio de evaluación de los lotes, los resultados iniciales se devuelven al cabo de cinco días hábiles. Se puede encontrar más información en www.wpro.who.int/sites/rdt/who_rdt_evaluation/lot_testing.htm o en www.finddiagnostics.org.

15 CONCLUSIONES

Este estudio sirve como complemento del importante conjunto de datos sobre el desempeño de las pruebas de detección rápida de la malaria publicado en el 2009, después de la primera ronda de evaluaciones (3). El programa de evaluación de productos constituye un hito en el campo de la evaluación de las pruebas de detección rápida de la malaria, a causa de la cantidad de productos evaluados y su magnitud, incluidas las muestras con densidades altas y bajas del parásito, una caracterización detallada del parásito, varios lotes de pruebas y la evaluación de la termoestabilidad. Se crearon y validaron nuevos métodos de laboratorio para respaldar la caracterización de los parásitos, y este

trabajo generó nuevos resultados en lo que respecta a la variación del contenido de antígenos a densidades similares de parásitos, y a la variación en la estructura y expresión de las proteínas HRP. La publicación de los resultados de la primera ronda de evaluación de los productos de la OMS tuvo una repercusión en las prácticas de compras de los países y los organismos encargados de las compras, y este informe de la segunda ronda ampliará considerablemente el número de pruebas de detección rápida que tienen un buen desempeño y de las cuales se dispone actualmente de datos completos de rendimiento.

16 BIBLIOGRAFÍA

1. *World Malaria Report 2009*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009.
2. *Guidelines for the Treatment of Malaria, Second Edition*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010.
3. *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance : Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 1 (2008)*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. ISBN 978 92 4 1598071
4. *WHO Technical Consultation on Parasitological Confirmation of Malaria Diagnosis*. Report. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010. (Unpublished)
5. Kolaczinski, J., et al., Comparison of the OptiMAL rapid antigen test with field microscopy for the detection of *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*: considerations for the application of the rapid test in Afghanistan. *Ann Trop Med Parasitol*, 2004. 98(1): p. 15-20.
6. Richter, J., et al., Co-reactivity of plasmodial histidine-rich protein 2 and aldolase on a combined immuno-chromographic-malaria dipstick (ICT) as a potential semi-quantitative marker of high *Plasmodium falciparum* parasitaemia. *Parasitol Res*, 2004. 94(5): p. 384-5.
7. Huong, N.M., et al., Comparison of three antigen detection methods for diagnosis and therapeutic monitoring of malaria: a field study from southern Vietnam. *Trop Med Int Health*, 2002. 7(4): p. 304-8.
8. Mason, D.P., et al., A comparison of two rapid field immunochromatographic tests to expert microscopy in the diagnosis of malaria. *Acta Trop*, 2002. 82(1): p. 51-9.
9. Van den Broek, I., et al., Evaluation of three rapid tests for diagnosis of *P. falciparum* and *P. vivax* malaria in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*, 2006. 75(6): p. 1209-15.
10. McMorro, M.L., et al., Challenges in routine implementation and quality control of rapid diagnostic tests for malaria--Rufiji District, Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*, 2008. 79(3): p. 385-90.
11. Wanji, S., et al., Performance and usefulness of the Hexagon rapid diagnostic test in children with asymptomatic malaria living in the Mount Cameroon region. *Malar J*, 2008. 7: p. 89.
12. Willcox, M.L., et al., Rapid diagnostic tests for the home-based management of malaria, in a high-transmission area. *Ann Trop Med Parasitol*, 2009. 103(1): p. 3-16.
13. Belizario, V.Y., et al., Field evaluation of malaria rapid diagnostic tests for the diagnosis of *P. falciparum* and non-*P. falciparum* infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2005. 36(3): p. 552-61.
14. WHO-TDR-FIND-CDC. *Methods manual for product testing of malaria rapid diagnostic tests (Version Two)*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009.
15. WHO-TDR-FIND. *Methods Manual for Laboratory Quality Control Testing of Malaria Rapid Diagnostic Tests, Version Six*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010.
16. *Methods for Field Trials of Malaria Rapid Diagnostic Tests*. Manila, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, 2009.
17. Gamboa, D., M. F. Ho, et al. *A large proportion of P. falciparum isolates in the Amazon region of Peru lack pfhrp2 and pfhrp3: implications for malaria rapid diagnostic tests*. PLoS One, 2010; 5(1): e8091.

18. Jorgensen, P., et al., Malaria rapid diagnostic tests in tropical climates: The need for a cool chain. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006. 74(5).
19. Chiodini, P.L., et al., The heat stability of *Plasmodium* lactate dehydrogenase-based and histidine-rich protein 2-based malaria rapid diagnostic tests. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007. 101(4): p. 331-7.
20. Rennie, W., et al., Minimising human error in malaria rapid diagnosis: clarity of written instructions and health worker performance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007. 101(1): p. 9-18.
21. Harvey, S.A., et al., *Improving community health worker use of malaria rapid diagnostic tests in Zambia: package instructions, job aid and job aid-plus-training*. *Malar J*, 2008. 7(1): p. 160.
22. Tavrow, P., E Knebel, L Cogswell, *Using quality design to improve malaria rapid diagnostic tests in Malawi*, in *Operations Research Results 1(4)*. 2000, Published for the United States Agency for International Development (USAID) by the Quality Assurance Project (QAP): Bethesda, Maryland.

Figura S1. Desempeño de las pruebas de detección rápida de la malaria en la segunda fase de la primera y segunda rondas frente a muestras salvajes (clínicas) que contienen *P. falciparum* a una densidad de parásitos (parásitos/ μ l) baja (200) y alta (2000 o 5000), y muestras negativas limpias.

- a Puntuación de detección de las pruebas: una muestra se considera detectada solo si todas las pruebas rápidas de detección de ambos lotes leídas por el primer técnico, al tiempo de lectura mínimo especificado, son positivas.
- b Muestras negativas limpias: muestras de sangre de voluntarios sanos que no tienen ninguna enfermedad ni anomalía sanguínea actual conocida.
- * Indica las pruebas que también detectan otros parásitos que no son *P. falciparum* (véase la figura S2)

Figura S2. Desempeño de las pruebas de detección rápida de la malaria en la segunda fase de la primera y segunda rondas frente a muestras salvajes (clínicas) que contienen *P. vivax* a una densidad de parásitos (parásitos/ μ l) baja (200) y alta (2000 o 5000), y muestras negativas limpias.

- a Puntuación de detección de las pruebas: una muestra se considera detectada solo si todas las pruebas rápidas de detección de ambos lotes leídas por el primer técnico, al tiempo de lectura mínimo especificado, son positivas.
- b Muestras negativas limpias: muestras de sangre de voluntarios sanos que no tienen ninguna enfermedad ni anomalía sanguínea actual conocida.

Cuadro S1. Desempeño de la segunda fase de las pruebas de detección rápida de la malaria en la primera y la segunda rondas, frente a muestras salvajes (clínicas) que contenían *P. falciparum* y *P. vivax* a densidades baja (200) o alta (2000 o 5000) de parásitos (parásitos/μl) y muestras negativas limpias

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Puntuación de detección de las pruebas ^a				Tasas de positivos falsos (%)						Tasas totales de positivos falsos ^b (%)		Ronda		
			200 parásitos/μl		2000 o 5000 parásitos/μl		200 parásitos/μl		2000 o 5000 parásitos/μl		Muestras de Pv		Muestras de Pv			Muestras negativas limpias	Tasa de pruebas no válidas (%)
			Muestras de T ^o	Muestras de P ^a	Muestras de T ^o	Muestras de P ^a	Muestras de Pv	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Muestras de Pv	Infección no causada por Pf positiva falsa ^f	Muestras de Pv	Infección por Pf positiva falsa ^g	Infección por <i>Plasmodium</i> spp. positiva falsa ^h				
			Muestras de T ^o	Muestras de P ^a	Muestras de T ^o	Muestras de P ^a	Muestras de Pv	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Muestras de Pv	Infección no causada por Pf positiva falsa ^f	Muestras de Pv	Infección por Pf positiva falsa ^g	Infección por <i>Plasmodium</i> spp. positiva falsa ^h				
Solo Pf																	
ADVANCED QUALITY™ MALARIA (p.f) POCT	ITP11002TC1	Intec Products, Inc.	57,0	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	12,5	N. d.	N. d.	17,5	16,1	0,0	1			
ADVANCED QUALITY™ One Step Malaria (p.f.) Test (sangre entera)	ITP11002TC40	Intec Products, Inc.	67,1	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	48,8	N. d.	N. d.	45,0	28,0	0,0	1			
Advantage Pf. Malaria Card	IR016025	J. Mitra & Co. Pvt. Ltd.	97,5	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	1,3	N. d.	N. d.	2,5	0,0	0,0	1			
CareStart™ Malaria HRP2 (Pf)	G0141	Access Bio, Inc.	98,7	N. d.	98,7	N. d.	N. d.	5,0	N. d.	N. d.	7,5	2,4	0,0	1			
CareStart™ Malaria HRP2/pLDH Pf test	G0181	Access Bio, Inc.	98,0	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	0,6	N. d.	N. d.	1,3	3,0	0,0	2			
diagnostics- Malaria (Pf) Cassette	KMFC6001	SSA Diagnostics & Biotech Systems	59,0	N. d.	99,0	N. d.	N. d.	1,9	N. d.	N. d.	2,6 (77)	7,0	0,9	2			
diagnostics- Malaria (Pf) Dipstick	KMFD6007	SSA Diagnostics & Biotech Systems	80,0	N. d.	99,0	N. d.	N. d.	2,5	N. d.	N. d.	3,8	2,0	0,0	2			
First Response Malaria Ag HRP2	I13FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	100,0	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	3,0	0,0	1			
FirstSign™ – Malaria Pf Card Test	--	Unimed International, Inc.	31,7	N. d.	86,1	N. d.	N. d.	12,5	N. d.	N. d.	15,0	2,4 (166)	0,0	1			
Hexagon Malaria	58051	Human GmbH	39,2	N. d.	94,9	N. d.	N. d.	7,9 (76)	N. d.	N. d.	2,5	4,2 (167)	1,2	1			
HiSens Malaria Ag Pf HRP2 Card	HR3023	HBI Co., Ltd.	87,0	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	1,0	0,1	2			
ICT Malaria Pf Cassette Test (ML01)	ML01	ICT Diagnostics	82,3	N. d.	97,5	N. d.	N. d.	1,3 (79)	N. d.	N. d.	2,5	0,6	0,0	1			
Immunoquick Malaria <i>Falciparum</i>	0502_K25	Biosynex	91,1	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	0,6	0,0	1			
Malaria <i>Plasmodium falciparum</i> Rapid test Device (sangre entera)	IMA-402	ACON Laboratories, Inc.	92,4	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	0,0	0,0	1			
Malaria Rapid Pf	VB01	Vision Biotech (Pty) Ltd.	68,4	N. d.	97,5	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	0,6	0,0	1			
One Step Malaria Pf Test (cassette)	522352	Blue Cross Bio-Medical (Beijing) Co., Ltd	37,0	N. d.	94,0	N. d.	N. d.	1,3 (153)	N. d.	N. d.	0,0 (77)	0,5 (186)	5,4	2			
OnSight™ - Malaria Pf Test	511-25-DB	Amgenix International, Inc.	74,0	N. d.	99,0	N. d.	N. d.	8,1	N. d.	N. d.	2,5	11,0	0,0	2			
Onsite Pf Ag Rapid Test	R0114C	CTK Biotech, Inc.	59,0	N. d.	99,0	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	0,0	0,0	2			

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Puntuación de detección de las pruebas ^a				Tasas de positivos falsos (%)						Tasas totales de positivos falsos ^b (%)		Tasa de pruebas válidas (%)	Ronda		
			200 parásitos/µl		2000 o 5000 parásitos/µl		200 parásitos/µl		2000 o 5000 parásitos/µl		Muestras de Pf	Muestras de Pv	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección no causada por Pf positiva falsa ^f			Infección por Plasmodium spp. positiva falsa ^g	Muestras negativas limpias
			Muestras de Pf ^c	Muestras de Pv ^d	Muestras de Pf ^c	Muestras de Pv ^d	Muestras de Pf	Muestras de Pv	Muestras de Pf	Muestras de Pv								
Paracheck Pf Rapid test for <i>P. falciparum</i> Malaria (dispositivo)	30301025	Orchid Biomedical Systems	54,4	N. d.	97,5	N. d.	N. d.	N. d.	3,9 (76)	N. d.	N. d.	5,0	1,2 (160)	2,7	1			
Paracheck Pf Rapid test for <i>P. falciparum</i> Malaria (tira reactiva)	30302025	Orchid Biomedical Systems	74,7	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	16,5 (79)	N. d.	N. d.	10,0	7,2 (167)	0,0	1				
Parahit-f DIPSTICK FOR FALCIPARUM MALARIA	25977	Span Diagnostics Ltd.	78,5	N. d.	100,0	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	0,6	0,0	1				
Parahit-f TEST DEVICE FOR FALCIPARUM MALARIA	25975	Span Diagnostics Ltd.	39,2	N. d.	97,5	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	0,0	0,0	1				
SD BIOLINE Malaria Ag Pf	05FK50-02-4	Standard Diagnostics, Inc.	97,5	N. d.	98,7	N. d.	N. d.	0,0	N. d.	N. d.	0,0	2,4	0,0	1				
Pf y Pan																		
Advantage Mai Card	IR221025	J. Mitra & Co. Pvt. Ltd.	62,0	100,0	100,0	100,0	100,0	2,5	0,0	0,0	0,0	4,2	0,0	1				
AZOG Malaria pf (HRP-II) /pv (pLDH) Antigen Detection Test Device	MFV-124R	AZOG, Inc.	77,2	30,0	100,0	95,0	95,0	1,9	0,0	0,0	2,5	9,5	0,0	1				
Binax Now Malaria Test	IN660050	Inverness Medical Innovations, Inc.	91,1	10,0	100,0	85,0	85,0	0,3	3,8 (79)	0,0 (157)	5,0	0,0	0,3	1				
CareStart™ Malaria HRP2/pLDH (Pf/PAN) COMBO	G0131	Access Bio, Inc.	97,5	90,0	100,0	95,0	95,0	0,3	1,3	0,0	2,5	3,0	0,0	1				
First Response Malaria Ag Combo (PLDH/HRP2)	I16FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	100,0	75,0	100,0	65,0	65,0	0,0	3,8	0,0	20,0	3,6	0,0	1				
First Response® Malaria pLDH/HRP2 Combo Test	I16FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	84,0	75,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2				
FirstSign™ - ParaView (Pan+Pf) Malaria Test	2101_CB-25	Unimed International Inc.	85,0	80,0	99,0	100,0	100,0	0,0	0,6 (159)	0,5 (199)	0,0	25,5	0,2	2				
Hexagon Malaria Kombi	58024	Human GmbH	46,8	0,0	97,5	50,0	50,0	0,0	0,0 (79)	0,0 (157)	2,6 (38)	3,0 (167)	0,7	1				
HiSens Malaria Ag Pf/Pv Card	HR2823	HBI Co., Ltd.	20,0	15,0	94,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2				
HiSens Malaria Ag Pf/Pv (HRP2/pLDH) Card	HR2923	HBI Co., Ltd.	84,0	75,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	2				
ICT Malaria Combo Cassette Test (ML02)	ML02	ICT Diagnostics	86,1	0,0	100,0	95,0	95,0	0,3	3,8	0,0	5,0	0,6	0,0	1				
Immunoquick Malaria +4	0506_K25	Biosynex	93,7	30,0	98,7	100,0	100,0	0,0 (314)	0,0	0,0 (157)	0,0	0,6	0,0	1				
Malaria P.F/Vivax	172110P-25	Diagnostics Automation/ Cortez Diagnostics, Inc.	73,6 (53)	0,0 (15)	94,9 (39)	30,8 (13)	30,8 (13)	1,0 (97)	0,0 (30)	2,1 (48)	0,0 (18)	1,6 (64)	67,5	1				
Malaria Rapid Combo	VB011	Vision Biotech (Pty) Ltd.	87,3	10,0	100,0	90,0	90,0	0,3	7,5	0,0	7,5	7,7	0,0	1				

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Puntuación de detección de las pruebas ^a						Tasas de positivos falsos (%)						Tasas totales de positivos falsos ^b (%)		Ronda
			200 parásitos/µl		2000 o 5000 parásitos/µl		200 parásitos/µl		2000 o 5000 parásitos/µl		Muestras de Pf		Muestras de Pv		Muestras negativas limpias	Tasa de pruebas válidas (%)	
			Muestras de Pf ^c	Muestras de Pv ^d	Muestras de Pf ^e	Muestras de Pv ^d	Muestras de Pf	Muestras de Pv	Muestras de Pf	Muestras de Pv	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección por Pf positiva falsa ^f	Infección no causada por Pf positiva falsa ^g	Infección por Pf positiva falsa ^h			
Malaria Rapid Dual	VB020	Vision Biotech (Pty) Ltd.	76,0	5,0	98,7	90,0	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,1	0,0	1	
Malacscan Rapid Test for Malaria Pf/Pan (dispositivo)	50402025	Zephyr Biomedicals	63,3	0,0	97,5	75,0	0,6	6,3	0,0	17,5	0,0	5,4	0,0	0,0	0,0	1	
One Step Malaria Antigen Strip	820-1	IND Diagnostic Inc.	1,3	0,0	67,1	60,0	2,2	3,8	1,9	0,0	1,8 (167)	0,0	0,0	0,0	0,0	1	
OnSight™ - ParaQuick (Pan, Pf) Test	536-25DB	Amgenix International, Inc.	59,5	50,0	100,0	100,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1	
Onsite Pf/Pan Ag Rapid Test	R0113C	CTK Biotech, Inc.	63,0	20,0	98,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2	
OptiMAL-IT	710024	DiaMed AG	36,7	95,0	96,2	100,0	3,8	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 (167)	0,0	1	
ParaHIT® total (tira reactiva)	55(C201-10	Span Diagnostics Ltd	64,0	10,0	99,0	97,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,0	0,0	0,0	0,0	2	
Parahit-Total Device Rapid test for <i>P. falciparum</i> and Pan malarial species.	25989	Span Diagnostics Ltd.	35,4	0,0	93,7	50,0	0,0 (315)	0,0	0,0	0,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,2	1	
Parascreen Rapid Test for Malaria Pan/Pf (dispositivo)	50310025	Zephyr Biomedicals	50,6	25,0	100,0	95,0	0,6	3,8 (79)	0,0	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	0,2	1	
Quickstick Malaria Antigen Test	--	Innovatek Medical Inc.	1,3	0,0	67,1	60,0	2,2	3,8	1,9	0,0	1,8 (167)	0,0	0,0	0,0	0,0	1	
SD BIOLINE Malaria Ag	05FK40-02-5	Standard Diagnostics, Inc.	29,1	50,0	96,2	100,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0	1	
SD BIOLINE Malaria Ag Pf/Pan	05FK60-02-3	Standard Diagnostics, Inc.	96,2	35,0	100,0	95,0	0,0 (310)	0,0 (79)	0,0	2,6 (39)	1,2	0,0	1,4	0,0	0,0	1	
Wondfo One Step Malaria Pf/Pan Whole BloodTest	W56-C (4.0 mm)	Guangzhou Wonfo Biotech Co., Ltd	60,8	30,0	98,7	95,0	3,5 (312)	1,3 (77)	0,0 (155)	2,6 (39)	6,6 (167)	1,9	0,0	0,0	0,0	1	
Pf y Pv																	
CareStart™ Malaria HRP2/PLDH (Pf/Pv) COMBO	G0161	Access Bio, Inc.	90,0	90,0	100,0	100,0	0,3	0,6	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	2	
CareStart™ Malaria HRP2/PLDH (Pf/VOM) COMBO	G0171	Access Bio, Inc.	89,0	80,0	100,0	100,0	1,3	0,0	0,5	0,0	0,5	0,5	0,0	0,0	0,0	2	
diagnostics- Malaria (Pv/Pf) Cassette	KMVC6002	SSA Diagnostics & Biotech Systems	91,0	45,0	99,0	100,0	0,2 (399)	0,6	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,1	0,0	2	
FalciVax Rapid Test for Malaria Pv/Pf (dispositivo)	50300025	Zephyr Biomedicals	92,0	45,0	100,0	100,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0 (79)	4,5	0,0	0,2	0,0	2	
FirstSign - ParaView-2 (Pv + Pf) Card Test	2102CB-25	Unimed International, Inc.	48,1	0,0	98,7	85,0	1,0	3,8	N. d.	5,0	4,8 (167)	0,0	0,0	0,0	0,0	1	
Malerscan® Malaria Pf/Pv	MAT-50	Bhat Bio-Tech India (P) Ltd	52,0	0,0	97,0	60,0	1,7 (399)	2,5	32,5	2,5 (79)	1,5 (199)	0,4	0,0	0,4	0,0	2	
OnSight™ - ParaQuick-2 (Pv,Pf) Malaria Test	537-25-DB	Amgenix International, Inc.	92,0	37,5	100,0	100,0	0,5	1,9	0,0	0,0	0,0	3,5	0,0	0,1	0,0	2	

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Puntuación de detección de las pruebas ^e				Tasas de positivos falsos (%)						Tasas totales de positivos falsos ^b (%)		Ronda		
			200 parásitos/µl		2000 o 5000 parásitos/µl		200 parásitos/µl		2000 o 5000 parásitos/µl		Muestras de Pf	Muestras de Pv	Muestras de Pf	Muestras de Pv		Muestras negativas limpias	Tasa de pruebas válidas (%)
			Muestras de Pf ^d	Muestras de Pv ^d	Muestras de Pf ^d	Muestras de Pv ^d	Muestras de Pf	Muestras de Pv	Muestras de Pf	Muestras de Pv							
			Muestras de Pf ^e	Muestras de Pv ^e	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección no causada por Pf positiva falsa ^e	Infección por <i>Plasmodium</i> spp. positiva falsa ^h						
Onsite Pf/Pv Ag Rapid Test	R0112C	CTK Biotech, Inc.	61,0	75,0	99,0	100,0	0,3	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	2		
SD BIOLINE Malaria Ag Pf/Pv	05FK80	Standard Diagnostics, Inc.	96,0	95,0	100,0	100,0	0,0	0,0 (159)	0,0 (199)	0,0	0,0	0,0	3,5	0,2	2		
Pf, Pv y Pan																	
FirstSign™ - ParaView-3 (Pan+Pv+Pf) Malaria Test	2103 CB-25	Unimed International Inc.	89,0	45,0	100,0	100,0	0,0 (399)	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	24,5	0,1	2		
Paramax-3 Rapid Test for Malaria Pan/Pv/Pf (dispositivo)	50320025	Zephyr Biomedicals	93,0	45,0	100,0	100,0	0,0 (396)	0,0 (159)	0,0 (199)	0,0	0,0	0,0	37,0 (198)	0,7	2		
Solo Pan																	
Advantage Pan Malaria Card	IR013025	J. Mitra & Co. Pvt. Ltd.	72,2	100,0	100,0	100,0	N. d.	N. d.	1,8	0,0	1						
CareStart™ Malaria pLDH (PAN)	G0111	Access Bio, Inc.	92,4	100,0	100,0	100,0	N. d.	N. d.	6,6	0,0	1						
First Response® Malaria Ag pLDH	I12FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	31,0	92,5	98,0	100,0	N. d.	N. d.	0,0	0,0	2						
FirstSign™ - PanCheck (Pan) Malaria Test	2104 CB-25	Unimed International Inc.	25,0	82,5	87,0	100,0	N. d.	N. d.	2,5	0,2	2						
OnSight™ - PanScreen (Pan) Malaria Test	539-25-DB	Amgenix International, Inc.	22,0	77,5	96,0	100,0	N. d.	N. d.	2,5	0,2	2						
Parabank Rapid Test for Malaria Pan (dispositivo)	50301025	Zephyr Biomedicals	1,3	30,0	87,3	100,0	N. d.	N. d.	3,0 (167)	0,0	1						
Solo Pv																	
SD BIOLINE Malaria Ag Pv	05FK70	Standard Diagnostics, Inc.	N. d.	92,5	N. d.	100,0	0,3	N. d.	1,0	N. d.	N. d.	N. d.	1,0	0,0	2		

Pf: *Plasmodium falciparum* - Pv: *Plasmodium vivax* - pan: especie de *Plasmodium*.

^a Una muestra se considera detectada solo si todas las pruebas de detección rápida de ambos lotes leídos por el primer técnico, al mínimo tiempo de lectura especificado, son positivas.

^b El número total de veces que se generó un resultado positivo para la malaria cuando no debía haberse generado.

^c 1.ª ronda, n = 79; 2.ª ronda, n = 100.

^d 1.ª ronda, n = 20; 2.ª ronda, n = 40.

^e En el caso de las pruebas asociadas, línea Pan o Pv, solamente, positivo indica una infección positiva falsa por *P. falciparum* (1.ª ronda, n = 316; 2.ª ronda, n = 400).

^f Positivo en la línea Pf indica una infección positiva falsa por *P. falciparum* (1.ª ronda, n = 80; 2.ª ronda, n = 160).

^g En el caso de las pruebas asociadas, línea Pan o Pv, solamente, positivo indica una infección positiva falsa por *P. falciparum* (1.ª ronda, n = 158; 2.ª ronda, n = 200).

^h Positivo en la línea Pf indica una infección positiva falsa por *P. falciparum* (1.ª ronda, n = 40; 2.ª ronda, n = 80).

ⁱ 1.ª ronda, n = 168; 2.ª ronda, n = 200.

Cuadro S2. Resultados de termoestabilidad de la primera y segunda rondas de las pruebas de detección rápida de la malaria en una muestra de cultivo de *P. falciparum* a densidades baja (200) y alta (2000) de parásitos (parásitos/μl)

Tasa de positividad al inicio y después de 60 días de incubación a 35 °C y a 45 °C

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea de Pf)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pf)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan)		Ronda		
			Inicio	35 °C	45 °C	2000 parásitos/μl	Inicio	35 °C	45 °C	200 parásitos/μl		Inicio	35 °C
Solo Pf			Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)				
Lotes 1 y 2 combinados			Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados				
ADVANCED QUALITY™ MALARIA (p.f) POCT	ITP11002TC1	InTec Productos, Inc.	16	19	18	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
ADVANCED QUALITY™ One Step Malaria (p.f) Test (sangre entera)	ITP11002TC40	InTec Productos, Inc.	16	17	9	20	19	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
Advantage Pf. Malaria Card	IR016025	J. Mitra & Co. Pvt. Ltd.	19	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
CareStart™ Malaria HRP2 (Pf)	G0141	Access Bio, Inc.	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
CareStart™ Malaria HRP2/pLDH Pf test	G0181	Access Bio, Inc.	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	2
diagnostics- Malaria (Pf) Cassette	KMFC6001	SSA Diagnostics & Biotech Systems	19	14	11	19	19	19	19	N. d.	N. d.	N. d.	2
diagnostics- Malaria (Pf) Dipstick	KMFD6007	SSA Diagnostics & Biotech Systems	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	2
First Response Malaria Ag HRP2	II3FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
FirstSign™ - Malaria Pf Card Test	--	Unimed International, Inc.	4	3	0	20	18	19	19	N. d.	N. d.	N. d.	1
Hexagon Malaria	58051	Human GmbH	10	7	12	19	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
HiSens Malaria Ag Pf HRP2 Card	HR3023	HBI Co., Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	2
ICT Malaria Pf Cassette Test (ML01)	ML01	ICT Diagnostics	20	20	19	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
Immunoquick Malaria <i>Falciparum</i>	0502_K25	Biosynex	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
Malaria <i>Plasmodium falciparum</i> Rapid test Device (sangre entera)	IMA-402	ACON Laboratories, Inc.	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
Malaria Rapid Pf	VB01	Vision Biotech (Pty) Ltd.	20	20	17	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1
One Step Malaria Pf Test (cassette)	522352	Blue Cross Bio-Medical (Beijing) Co., Ltd	6	3	2	16	18	16	16	N. d.	N. d.	N. d.	2
OnSight™ - Malaria Pf Test	511-25-DB	Amgenix International, Inc.	20	19	18	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	2
Onsite Pf Ag Rapid Test	R0114C	CTK Biotech, Inc.	20	18	13	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	2
Paracheck Pf Rapid test for <i>P. falciparum</i> Malaria (dispositivo)	30301025	Orchid Biomedical Systems	18	14	10	20	17	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea de Pf)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pf)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan)		Ronda				
			200 parásitos/µl		200 parásitos/µl		200 parásitos/µl		200 parásitos/µl						
			Inicio	35 °C	45 °C	Inicio	35 °C	45 °C	Inicio	35 °C		45 °C			
Paracheck Pf Rapid test for <i>P. falciparum</i> Malaria (tira reactiva)	30302025	Orchid Biomedical Systems	19	20	17	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1	
Parahit-f DIPSTICK FOR FALCIPARUM MALARIA	25977	Span Diagnostics Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1	
Parahit-f TEST DEVICE FOR FALCIPARUM MALARIA	25975	Span Diagnostics Ltd.	14	10	8	20	19	19	19	19	N. d.	N. d.	N. d.	1	
SD BIOLINE Malaria Ag Pf	05FK50-02-4	Standard Diagnostics, Inc.	20	20	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	1	
Pf y Pan															
Advantage Malaria Card	IR221025	J. Mitra & Co. Pvt. Ltd.	20	20	11	19	20	19	19	11	9	8	20	20	1
AZOG Malaria pf (HRP-II) /pv (pLDH) Antigen Detection Test Device	MIFV-124R	AZOG, Inc.	12	13	7	20	20	20	20	8	7	5	18	14	4
Binax Now Malaria Test	IN660050	Inverness Medical Innovations, Inc.	20	20	20	20	20	19	19	1	0	0	19	19	15
CareStart™ Malaria HRP2/pLDH (Pf/PAN) COMBO	G0131	Access Bio, Inc.	20	19	20	20	20	20	20	20	19	20	20	20	20
First Response Malaria Ag Combo (PLDH/HRP2)	I16FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	19	14	20	20	20	20
First Response® Malaria pLDH/HRP2 Combo Test	I16FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	17	11	11	10	10	10
FirstSign™ - ParaView (Pan+Pf) Malaria Test	2101 CB-25	Unimed International Inc.	20	20	20	20	20	20	20	19	8	8	10	10	10
Hexagon Malaria Combi	58024	Human GmbH	13	11	10	20	17	19	19	0	0	0	0	0	0
HiSens Malaria Ag Pf/Pv Card	HR2823	HBI Co., Ltd.	7	0	1	20	20	20	20	0	0	0	7	0	0
HiSens Malaria Ag Pf/Pv (HRP2/pLDH) Card	HR2923	HBI Co., Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	20	20	20
ICT Malaria Combo Cassette Test (ML02)	ML02	ICT Diagnostics	20	20	20	20	20	20	20	1	1	0	18	15	15
Immunoquick Malaria +4	0506_K25	Biosynex	20	20	20	20	20	20	20	0	0	0	20	16	16
Malaria P-F/Vivax	17211OP-25	Diagnosics Automation/ Cortez Diagnostics, Inc.	13	3	4	13	9	1	0	0	0	0	0	0	0
Malaria Rapid Combo	VB011	Vision Biotech (Pty) Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	3	6	0	19	20	15
Malaria Rapid Dual	VB020	Vision Biotech (Pty) Ltd.	20	20	20	20	20	20	20	0	3	0	12	5	3
Malascan Rapid Test for Malaria Pf/Pan (dispositivo)	50402025	Zephyr Biomedicals	19	18	17	20	20	20	20	0	1	0	13	11	3
One Step Malaria Antigen Strip	820-1	IND Diagnostic Inc.	3	0	0	13	10	0	0	3	0	0	13	10	1
OnSite™ - ParaQuick (Pan, Pf) Test	536-25DB	Amgenix International, Inc.	20	18	12	20	20	20	20	0	0	0	20	20	19
Onsite Pf/Pan Ag Rapid Test	R0113C	CTK Biotech, Inc.	20	18	8	20	20	20	20	1	0	0	20	14	9
OptiMAL-IT	710024	DiaMed AG	6	2	0	20	19	0	6	3	0	0	20	20	2

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea de Pf) 200 parásitos/µl		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pf) 200 parásitos/µl		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan) 200 parásitos/µl		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan) 200 parásitos/µl		Ronda				
			Inicio	35 °C	45 °C	Inicio	35 °C	45 °C	Inicio	35 °C		45 °C			
			Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)			Número de pruebas positivas (máx. 20)			
Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados							
ParaHIT® total (tira reactiva)	55(C201-10)	Span Diagnostics Ltd	11	17	11	20	20	19	2	0	0	10	9	14	2
Parahit-Total Device Rapid test for <i>P. falciparum</i> and Pan malarial species.	25989	Span Diagnostics Ltd.	13	15	5	19	20	20	1	0	0	0	0	0	1
Parascreen Rapid Test for Malaria Pan/Pf (dispositivo)	50310025	Zephyr Biomedicals	19	16	9	20	20	19	1	0	0	17	14	16	1
Quickstick Malaria Antigen Test	--	Innovatek Medical Inc.	3	0	0	13	10	0	3	0	0	13	10	1	1
SD BIOLINE Malaria Ag	05FK40-02-5	Standard Diagnostics, Inc.	7	12	15	20	20	20	0	9	15	11	20	19	1
SD BIOLINE Malaria Ag Pf/Pan	05FK60-02-3	Standard Diagnostics, Inc.	20	20	20	20	20	19	0	1	16	18	9	18	1
Wondfo One Step Malaria Pf/Pan Whole Blood Test	W56-C (4.0 mm)	Guangzhou Womfo Biotech Co., Ltd	20	19	20	19	20	20	14	18	14	19	20	20	1
Pf y Pv															
CareStart™ Malaria HRP2/PLDH (Pf/Pv) COMBO	G0161	Access Bio, Inc.	20	20	19	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
CareStart™ Malaria HRP2/PLDH (Pf/VOM) COMBO	G0171	Access Bio, Inc.	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
diagnosticks- Malaria (Pv/Pf) Cassette	KMVFC6002	SSA Diagnostics & Biotech Systems	20	19	19	20	20	19	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
FalciVax Rapid Test for Malaria Pv/Pf (dispositivo)	50300025	Zephyr Biomedicals	20	20	20	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
FirstSign – ParaView-2 (Pv + Pf) Card Test	2102CB-25	Unimed International, Inc.	19	14	0	20	19	15	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	1
Maleriscan® Malaria Pf/Pv	MAT-50	Bhat Bio-Tech India (P) Ltd	20	12	6	20	18	19	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
OnSight™ - ParaQuick-2 (Pv,Pf) Malaria Test	537-25-DB	Amgenix International, Inc.	20	20	20	20	20	17	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
Onsite Pf/Pv Ag Rapid Test	R0112C	CTK Biotech, Inc.	20	19	9	20	20	20	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
SD BIOLINE Malaria Ag Pf/Pv	05FK80	Standard Diagnostics, Inc.	20	20	20	20	20	19	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2
Pf, Pv y Pan															
FirstSign™ - ParaView-3 (Pan+Pv+Pf) Malaria Test	2103 CB-25	Unimed International Inc.	20	20	20	20	20	20	12	10	3	20	18	20	2
Paramax-3 Rapid Test for Malaria Pan/Pv/Pf (dispositivo)	50320025	Zephyr Biomedicals	20	10	10	20	20	20	20	5	6	20	19	20	2
Solo Pan															
Advantage Pan Malaria Card	IR013025	J. Mitra & Co. Pvt. Ltd.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	10	13	14	20	20	20	1
CareStart™ Malaria pLDH (PAN)	G0111	Access Bio, Inc.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	20	20	18	20	20	20	1
First Response® Malaria Ag pLDH	I12FRC30	Premier Medical Corporation Ltd.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	10	16	11	20	20	20	2
FirstSign™ - PanCheck (Pan) Malaria Test	2104 CB-25	Unimed International Inc.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	5	1	2	20	20	20	2

Producto	Número de catálogo	Fabricante	Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea de Pf)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pf)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan)		Resultados positivos de la prueba para <i>P. falciparum</i> (línea Pan)		Ronda		
			200 parásitos/µl	45 °C	2000 parásitos/µl	4 5 °C	200 parásitos/µl	35 °C	45 °C	2000 parásitos/µl		35 °C	45 °C
			Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)		Número de pruebas positivas (máx. 20)			Número de pruebas positivas (máx. 20)	
OnSight™ - PanScreen (Pan) Malaria Test	539-25-DB	Amgenix International, Inc.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2		
Parabank Rapid Test for Malaria Pan (dispositivo)	50301025	Zephyr Biomedicals	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	1		
Solo Pv			Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados		Lotes 1 y 2 combinados				
SD BIOLINE Malaria Ag Pv	05FK70	Standard Diagnostics, Inc.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	N. d.	2		

Pf: *Plasmodium falciparum* - Pv: *Plasmodium vivax* - pan: especies de *Plasmodium*



**Organización
Panamericana
de la Salud**



*Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud*

525 Twenty-third Street, N.W.,
Washington, D.C. 20037,
United States of America

