



## **REPORTE DE EVIDENCIAS N°3**

# **RECOMENDACIONES PARA LA INDICACIÓN DE LA PRUEBA RÁPIDA PARA DETECCIÓN DE ANTÍGENO NS1 DENGUE**

**2017**

### **Grupo elaborador**

- Víctor Suárez Moreno  
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud – IETSI, EsSalud
- Lely Solari Zerpa  
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud – IETSI, EsSalud
- Raúl Timaná Ruiz  
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud – IETSI, EsSalud

### **Conflicto de intereses**

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

### **Reporte de Evidencias**

Este documento no es una guía de práctica clínica. Es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud sobre cuáles son las recomendaciones para el manejo de una condición clínica específica. Para ello, hemos definido una pregunta clínica, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se han seleccionado guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas, se ha evaluado la calidad de las mismas y finalmente se han resumido las recomendaciones. Luego se ha realizado una breve evaluación con expertos sobre la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto.

### **Financiamiento**

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

### **Citación**

Este documento debe ser citado como: IETSI. Reporte de Evidencias N°3, Recomendaciones para la indicación de la Prueba rápida para detección de antígeno NS1 Dengue. Perú, 2017.

### **Datos de contacto**

- Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: [raul.timana@essalud.gob.pe](mailto:raul.timana@essalud.gob.pe). Teléfono: 2656000 – 1953

# Recomendaciones

## para la indicación de la Prueba rápida para detección de antígeno NS1 Dengue

### I. Antecedentes

El Perú se encuentra librando una batalla contra del dengue que está afectando especialmente la costa norte del Perú. Hasta la semana epidemiológica 19 del 2017, el Ministerio de Salud ha reportado 33 866 casos a nivel nacional, de los cuales 17 706 (52,3%) proceden de Piura. Se han reportado 39 defunciones, 26 de las cuales han ocurrido en Piura (1).

Para el diagnóstico de caso confirmado de dengue, la Norma Técnica de Salud del Perú, para la investigación epidemiológica y diagnóstico de laboratorio de dengue, chikungunya, zika y otras arbovirosis señala las siguientes pruebas de laboratorio: aislamiento viral por cultivo celular, qRT-PCR, ELISA Antígeno NS1, detección de anticuerpos IgM en una sola muestra en zonas endémicas y evidencia de seroconversión en zonas donde no hay transmisión de dengue (2). Cabe precisar que las pruebas de aislamiento viral, qRT-PCR y ELISA antígeno NS1 se realizan en muestras de suero de pacientes con tiempo de enfermedad menor o igual a cinco días. En cambio, la detección de anticuerpos IgM se realiza en muestras de suero de pacientes con tiempo de enfermedad de 6 a 15 días.

La prueba rápida para detección de antígeno NS1 Dengue cuenta con Registro Sanitario en el país; además tiene una ficha técnica en el Catalogo de insumos, materiales y reactivos de laboratorio del Instituto Nacional de Salud. Se ha solicitado la incorporación de esta prueba rápida al Petitorio de Patología Clínica y Anatomía Patológica de ESSALUD.

Se ha consultado a IETSI sobre cuál es el rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para detección de antígeno NS1 en el diagnóstico de dengue.

### II. Objetivo

Revisar la literatura científica para evaluar el rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para detección de antígeno NS1 en el diagnóstico de dengue.

### III. Metodología

1. Criterios de selección de estudios.
  - a. Tipo de estudios: revisiones sistemáticas, meta análisis, guías de práctica clínica y documentos de consenso.
  - b. Tipo de participantes: pacientes con diagnóstico de dengue
  - c. Tipo de intervención: prueba rápida para la detección de antígeno NS1 de dengue
  - d. Tipo de desenlace: sensibilidad, especificidad
2. Métodos de búsqueda

- a. Búsqueda electrónica: se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica de PUBMED. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:  
#1: (((("Sensitivity and Specificity"[Mesh]) OR ("Diagnosis"[Mesh] OR "diagnosis"[Subheading] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Clinical Laboratory Techniques"[Mesh]))) AND ("Dengue"[Mesh] OR Dengue)))  
#2: NS1  
#3: #1 AND #2
- b. Otras Fuentes: se revisó la página web de la OMS y OPS en busca de guías de práctica clínica y documentos de consenso para el diagnóstico de dengue.

#### IV. Resultados

En la búsqueda de artículos científicos en la base de datos electrónica de PUBMED se encontraron 370 artículos. Luego de aplicar los filtros de “revisiones sistemáticas” y “meta análisis” quedaron tres artículos. Dos de ellos fueron meta análisis publicados en el 2014 (3,4) y un tercer meta análisis publicado en el 2015 (5).

Los meta análisis han incluido un número significativo de estudios (entre 18 y 30) y de pacientes (entre 4 000 y 12 000). Los estudios evaluaron tres pruebas comerciales que utilizaron dos metodologías diferentes para la detección de antígeno: ELISA y tira reactiva. La sensibilidad reportada por estos meta análisis varió entre 54% y 75%. La especificidad reportada estuvo entre 97% y 99%. Lo estudios también describen una disminución de la sensibilidad en los casos de infecciones secundarias, infecciones por el serotipo 4 y en formas graves como la fiebre hemorrágica. También hay una diferencia en la sensibilidad según el número de días de enfermedad: 79,7% con 1 a 3 días de tiempo de enfermedad, 57,8% con más de tres días de enfermedad (Tabla N°1).

En la búsqueda realizada en las páginas web de la OMS y OPS se identificó un documento que establece recomendaciones para el diagnóstico y la atención en pacientes con sospecha de arbovirosis (6). El documento se basa en las recomendaciones formuladas a partir de una reunión de expertos internacionales que revisó las guías de práctica clínica existentes y otros documentos técnicos. Las recomendaciones formuladas establecen dos algoritmos de diagnóstico (Anexo) que consideran los siguientes escenarios:

1. Caso sospechoso de infección por arbovirosis: fase aguda. En este caso se obtiene una muestra de suero de un paciente con 5 días o menos de inicio de síntomas. La muestra se analiza con la prueba RT-PCR. De ser un resultado positivo se confirma la enfermedad y se puede realizar aislamiento viral para identificar serotipos, genotipos y linajes del arbovirus. En caso de ser negativo el RT-PCR se procede a investigar otras arbovirosis como Zika y Chikungunya. También se puede considerar en esta situación la determinación del antígeno NS1.
2. Caso sospechoso de infección por arbovirosis: fase convaleciente. Se obtiene una muestra de suero de un paciente con 6 o más días de inicio de síntomas. La muestra se analiza para la detección de IgM ELISA.

Tabla N°1. Sensibilidad y especificidad de la prueba rápida de detección de antígeno NS1 de dengue.

Autor , año de publicación	Objetivo del metaanálisis	Estudios incluidos	Pacientes incluidos	Prueba comercial	Sensibilidad	Especificidad	Comentarios
Da Costa, 2014	Evaluar rendimiento diagnóstico de pruebas de antígeno NS1 Panbio y Platelia para diagnóstico de virus del dengue	30	12105	Panbio (ELISA)	66% (IC 95% 61-71)	99%(IC 95% 96-100)	Sensibilidad disminuye en infecciones secundarias y Dengue 4
				Platelia (ELISA)	75% (IC 95% 73-82)	99%(IC 95% 97-100)	
Shan, 2015	Obtener el rendimiento diagnóstico de pruebas de antígeno NS1 para detección del virus del dengue en Asia	18	4246	Panbio (ELISA)	54% (IC 95% 50–58)	97%(IC 95% 95–99)	En pacientes asiáticos. Sensibilidad en infección primaria 88% versus en secundaria 60.8%. Sensibilidad en fiebre por dengue 70.3%, y para fiebre hemorrágica por dengue 58.8%. Sensibilidad en 1-3 días 79.7% y más de 3 días 57.8%
				Platelia (ELISA)	66% (IC 95% 64–68)	97%(IC 95% 96–98)	
				Strip (tira reactiva)	73% (IC 95% 70–76)	99%(IC 95% 98–100)	
Zhang, 2014	Evaluar el rendimiento de las pruebas basadas en antígeno NS1 en la evaluación de dengue	18	12 313	Panbio (ELISA)	67% (IC 95% 59–74)	99% (IC 95% 97–99)	Hace un análisis aparte del rendimiento de las pruebas para detección de serotipo
				Platelia (ELISA)	71% (IC 95% 61–79)	99% (IC 95% 98–100)	
				Strip (tira reactiva)	71% (IC 95% 64–82)	99% (IC 95% 98–100)	

**V. Conclusiones**

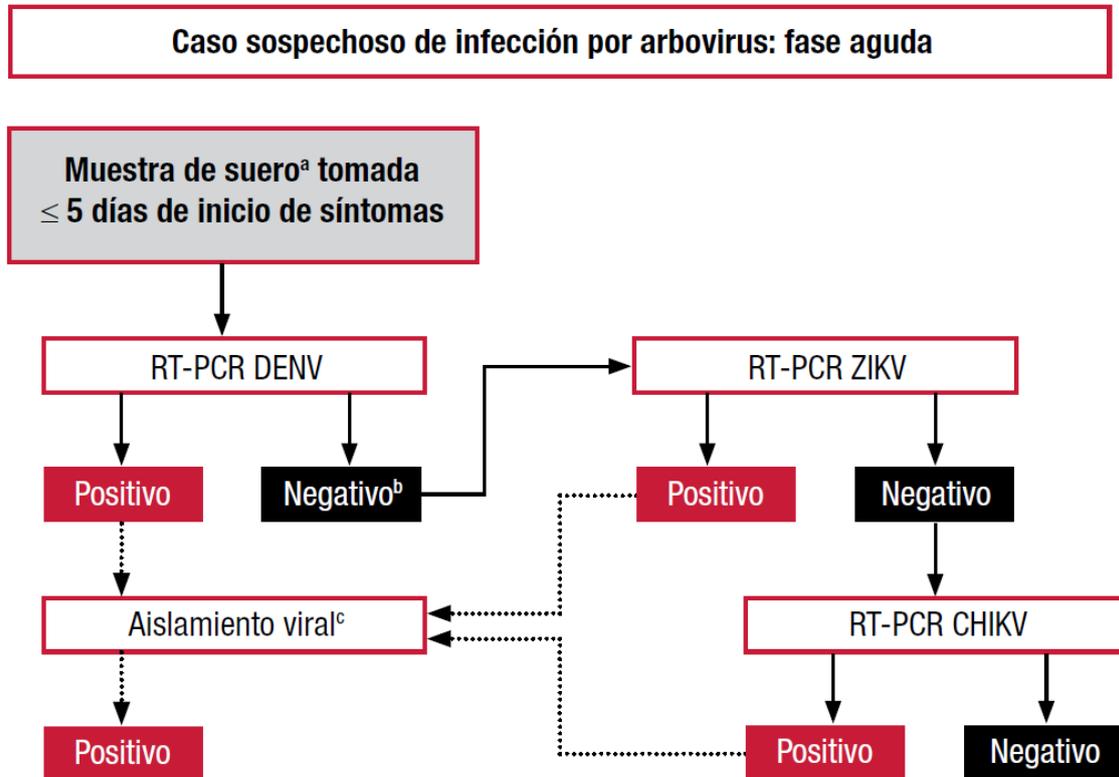
- La prueba rápida de detección de antígeno NS1 dengue tiene una sensibilidad entre 54% y 75%.
- La sensibilidad de la prueba disminuye en algunos casos específicos como son las formas graves y los casos con más de tres días de enfermedad.
- Se recomienda el uso de la prueba rápida de detección de antígeno NS1 para el diagnóstico de dengue en los primeros días de la enfermedad.
- Después de los cinco días de enfermedad se recomienda utilizar la prueba de ELISA para la detección de IgM.

**VI. Referencias bibliográficas**

1. Ministerio de Salud. Sala de situación de salud Perú, Semana epidemiológica N° 19 - 2017 [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2017/salaSE19.pdf>
2. Ministerio de Salud. NTS N° 125-MINSA/2016/CDC-INS Norma Técnica de Salud para la investigación epidemiológica y diagnóstico de laboratorio de dengue, chikungunya, zika y otras arbovirosis en el Perú. Resolución Ministerial N° 982-2016/MINSA; 2016.
3. Zhang H, Li W, Wang J, Peng H, Che X, Chen X, et al. NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2014 Sep;26:57–66.
4. da Costa VG, Marques-Silva AC, Moreli ML. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial NS1 antigen ELISA tests for early dengue virus detection. *PloS One*. 2014;9(4):e94655.
5. Shan X, Wang X, Yuan Q, Zheng Y, Zhang H, Wu Y, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of nonstructural protein 1 Ag-based tests for dengue virus in Asian population: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015 Aug 21;15:360.
6. OPS. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2016 [cited 2017 May 23]. Available from: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31448/9789275319369\\_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31448/9789275319369_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y)

VII. ANEXO

Algoritmos de diagnóstico de dengue de la OPS



<sup>a</sup> Para PCR de ZIKV es recomendable también la muestra de orina.

<sup>b</sup> Considerar determinación de antígeno NS1 para infección por dengue.

<sup>c</sup> El aislamiento no es requerimiento para confirmar la infección. Se considera complementario para identificar serotipos, genotipos y linajes del arbovirus en cuestión.