

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

Serie Revisiones Rápidas N° 01-SDETS/CETS-2025

**Exactitud diagnóstica de la prueba rápida
NS1/IgM para la detección de dengue, en
contextos de brote y no brote en zonas
endémicas**



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis (DPCEM), de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud (DGIESP) del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) es el órgano de línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.

Equipo metodológico

Karla Giovanna Ríos León¹

Revisores

Naysha Yamilet Becerra Chauca¹

Sergio André Goicochea Lugo ¹

¹Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/>

Agradecimientos

Diana Fiorela Sánchez Velazco. Equipo metodológico de la Revisión Rápida, Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Exactitud diagnóstica de la prueba rápida NS1/IgM para la detección de dengue, en contextos de brote y no brote en zonas endémicas.** Elaborado por Karla Giovanna Ríos León. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, enero de 2024. Serie Revisiones rápidas N° 01-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES.....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	13
II. OBJETIVO.....	14
III. METODOLOGÍA.....	14
IV. RESULTADOS.....	18
V. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	27
VI. CONCLUSIONES.....	32
VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	34
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	34
IX. FINANCIAMIENTO.....	34
X. REFERENCIAS.....	34
Anexo 1. Estrategias de búsqueda.....	37
Anexo 2. Flujograma de selección de estudios.....	39
Anexo 3. Lista de artículos excluidos durante la fase de lectura a texto completo.....	40
Anexo 4. Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR-2.....	41
Anexo 05. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios de pruebas diagnóstica mediante el instrumento QUADAS-2.....	42
Anexo 06. Forest Plot del metaanálisis de sensibilidad y especificidad de estudios en contexto de brote de dengue.....	44

MENSAJES CLAVES

- Según la Norma Técnica Sanitaria N°211- MINS/DGIESP-2024, los casos confirmados de dengue son diagnosticados mediante prueba molecular (RT-PCR en tiempo real, RT-PCR multiplex), Elisa Antígeno NS1, Elisa IgM para dengue, aislamiento viral en cultivo celular u otros sistemas biológicos (pruebas confirmatorias).
- Se ha estudiado la utilidad del uso de pruebas inmunocromatográficas, conocidas como pruebas rápidas, para la detección rápida del dengue. Estas pruebas ofrecen mayor accesibilidad y resultados más rápidos en comparación con las pruebas moleculares. Para la presente revisión rápida, se evaluará una prueba rápida en particular, denominada “NS1/IgM”, diseñada para detectar la glicoproteína NS1 del virus del dengue (DENV) y los anticuerpos IgM desarrollados contra el virus.
- Esta revisión rápida (RR) se realizó a solicitud de la Dirección de Intervenciones estratégicas en salud pública (DGIESP), la cual servirá de insumo para la toma de decisiones en salud pública.
- Se revisó la evidencia disponible para dos preguntas PICO con características idénticas pero que se diferenciaron en el contexto: “brote” y “no brote”, bajo la hipótesis de que la exactitud diagnóstica podría variar según el escenario epidemiológico. Las características de la pregunta fueron las siguientes: **P**: niños y adultos con sospecha de dengue; **I**: NS1/IgM (prueba índice); **C**: Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral (prueba de referencia); **O**: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN).
- Se encontraron tres revisiones sistemáticas, a partir de los cuales se seleccionaron tres estudios observacionales de exactitud diagnóstica para responder a la pregunta PICO en el contexto de “brote”, y uno para responder a la pregunta PICO en el contexto de “no brote”.
- Respecto a la certeza de la evidencia, esta varió entre “baja y “muy baja” debido al alto riesgo de sesgo, a la imprecisión en sus resultados.
- Con respecto al contexto de brote con prevalencias altas de dengue. En una población hipotética de 1,000 personas con sospecha de dengue, donde 700 tienen dengue confirmado mediante Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral, la utilización de las pruebas rápidas NS1/IgM podría resultar en 696 NS1/IgM positivo, de los cuales 24 no tendrían dengue (falsos positivos); y 304 NS1/IgM negativo, de los cuales 28 tendrían dengue (falsos negativos). En otras palabras, la prueba rápida NS1/IgM presenta una sensibilidad de 96% (certeza baja de la evidencia) y especificidad de 92% (certeza muy baja de la evidencia), en contexto de brote.
- Adicionalmente, el VPP que indica la probabilidad de que una persona con un resultado positivo realmente tenga dengue, varió entre 89% y 100%. Por otro lado, el VPN, que refleja la probabilidad de que una persona con un resultado negativo realmente no tenga la enfermedad, podría oscilar entre 78% y 98% en contexto de brote.

- Con respecto al contexto de “no brote” con prevalencias bajas de dengue. En una población hipotética de 1,000 personas con sospecha de dengue, donde 340 tienen dengue confirmado mediante Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral, la utilización de las pruebas rápidas NS1/IgM podría resultar en 338 NS1/IgM positivo, de los cuales 26 no tendrían dengue (falsos positivos); y 662 NS1/IgM negativo, de los cuales 28 tendrían dengue (falsos negativos). Asimismo, en un contexto de menor prevalencia de dengue (19%), si se realiza esta prueba a 1,000 personas con sospecha de dengue, podría resultar en 206 NS1/IgM positivo, de los cuales 32 no tendrían dengue (falsos positivos); y 794 NS1/IgM negativo, de los cuales 16 tendrían dengue (falsos negativos). En otras palabras, la prueba rápida NS1/IgM presenta una sensibilidad de 92% (certeza baja de la evidencia) y especificidad de 95% (certeza muy baja de la evidencia), en contexto de no brote. Adicionalmente, el VPP fue de 99% y el VPN de 80% en contexto de no brote.
- No se encontraron diferencias importantes en la capacidad de la prueba para detectar (sensibilidad) o descartar (especificidad) casos de dengue entre los escenarios de “brote” y “no brote”. Aunque la sensibilidad parecía ligeramente mayor y la especificidad algo menor en el escenario de “brote”, estas diferencias no son significativas debido a que los rangos de confianza se superponen.
- Finalmente, la evidencia disponible sobre la exactitud diagnóstica de la prueba rápida NS1/IgM para la detección de dengue en contextos de brote y no brote presenta certezas “baja” a “muy baja”, lo que limita la confianza en la capacidad diagnóstica reportada y no permite concluir si su rendimiento varía según el contexto epidemiológico. Dada la incertidumbre en la evidencia encontrada, la toma de decisiones sobre la implementación de la prueba diagnóstica en la práctica clínica o en políticas de salud pública debe tomarse con cautela.
- Es necesario contar con estudios adicionales de mayor calidad metodológica para reducir la incertidumbre y mejorar la base de evidencia para la toma de decisiones en torno a esta prueba en estos contextos.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad endémica en el Perú. Durante el 2024 se han reportado 275,459 casos de dengue, es decir 25,726 más casos que el año pasado en la misma semana epidemiológica (SE 47).

Según la Norma Técnica Sanitaria N°211- MINSA/DGIESP-2024, “Norma Técnica de Salud para la atención integral de pacientes con dengue en el Perú”, los casos confirmados de dengue son diagnosticados mediante pruebas moleculares (RT-PCR en tiempo real, RT-PCR multiplex), Elisa Antígeno NS1, Elisa IgM para dengue, aislamiento viral en cultivo celular u otros sistemas biológicos. Sin embargo, debido a no son tan accesibles y son costosas, se ha estudiado la utilidad del uso de pruebas inmunocromatográficas, conocidas como pruebas rápidas.

Las pruebas rápidas para dengue se caracterizan por detectar cualitativamente marcadores biológicos a través de la inmunocromatografía. Detectan anticuerpos IgM y/o IgG anti-virus del dengue (DENV), o la glicoproteína NS1 del virus; estas pruebas ofrecen resultados inmediatos, lo que facilitaría su uso en situación de brote. Estas pruebas pueden ser individuales o estar unificadas en una sola prueba. En este sentido, se tiene el interés de evaluar un tipo de prueba rápida que, en un solo dispositivo, permita detectar la presencia de la glicoproteína NS1 del virus del dengue (DENV) y los anticuerpos IgM y/o IgG que se desarrollan contra dicho virus (prueba rápida “NS1/IgM”).

Se ha hipotetizado que la exactitud diagnóstica de una prueba podría variar según los contextos de “brote” y “no brote”. En contexto de “brote”, debido al alto número de casos probables o sospechosos, la capacidad diagnóstica de la prueba rápida se vería afectada aumentando la sensibilidad y disminuyendo la especificidad; en cambio en un contexto de “no brote” la capacidad diagnóstica podría ser variable ya que los individuos podrían ser asintomáticos y ello afectaría la capacidad de la prueba rápida para detectar casos. En ambos escenarios epidemiológicos, el número absoluto de personas correcta e incorrectamente clasificadas podría variar ya que dichos resultados dependen de la prevalencia de la enfermedad.

En ese sentido, la presente Revisión Rápida (RR) fue desarrollada a solicitud de la Dirección de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) con el objetivo de evaluar la exactitud diagnóstica de la prueba rápida NS1/IgM para dengue, en contextos de brote y no brote en zonas endémicas.

OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la exactitud diagnóstica de la prueba rápida para dengue NS1/IgM, en contextos de brote y no brote en zonas endémicas.

METODOLOGÍA

La pregunta formulada para esta revisión siguió el formato PICO, y se centró en evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la prueba rápida inmunocromatográfica para dengue, que evalúe la capacidad diagnóstica de NS1/IgM en contexto de brote/no brote en zonas endémicas.

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis de estudios observacionales de exactitud diagnóstica, que haya evaluado una pregunta en la que se incluyan las siguientes características: a) población: niños y adultos con sospecha de dengue b) intervención o prueba índice: NS1/IgM c) comparador o prueba de referencia: Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral d) desenlaces de exactitud diagnóstica: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN.

Se diseñó y ejecutó una estrategia de búsqueda exhaustiva en tres bases de datos: Medline/PubMed, LILACS y Cochrane Library. La última fecha de búsqueda registrada fue el 12 de noviembre del 2024.

El proceso de selección, extracción y evaluación de la calidad de los estudios fue realizado por un solo evaluador. Dicho proceso fue verificado por un revisor.

Para evaluar la calidad de las RS se utilizó la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*, segunda edición (AMSTAR-2) y para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios observacionales de exactitud diagnóstica, se utilizó la herramienta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies - 2* (QUADAS-2).

La certeza de la evidencia fue determinada según la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Los efectos por desenlace se resumieron en tablas de resumen de evidencia (*Summary of Findings*, SoF por sus siglas en inglés) para lo cual se realizaron metaanálisis para la síntesis estadística de la evidencia siempre que se contaran con los datos disponibles para ello.

RESULTADOS

Se identificaron 35 registros en total, de los cuales, tras un proceso de eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes, y lectura de textos completos, se seleccionaron tres RS de estudios de exactitud diagnóstica.

De las tres RS incluidas, se seleccionaron dos RS (Macedo et al. 2024 y Haider et al. 2022), debido a que tuvieron las búsquedas de evidencia más actuales, incluyeron la mayor cantidad de estudios, y obtuvieron un puntaje aceptable en la evaluación de calidad con el instrumento AMSTAR-2. Las revisiones de Macedo et al. 2024 y Haider et al. 2022 incluyeron 11 y 10 estudios que evaluaron la exactitud diagnóstica de la prueba NS1/IgM para la detección de dengue, respectivamente.

A partir de la lista de estudios incluidos en ambas revisiones, se seleccionaron los estudios primarios que explícitamente reportaran que la evaluación de la exactitud diagnóstica se realizó durante un periodo de “brote” o “no brote”.

En contexto de “brote”, dos estudios primarios incluidos en la RS de Macedo et al. 2024 y un estudio primario incluido en la TS de Haider et al. 2022 evaluaron la PICO de la presente revisión y explicitaron que la recolección de muestras se realizó durante un brote de dengue. Estos tres estudios fueron seleccionados como cuerpo de evidencia para el contexto de “brote” y fueron los siguientes: Vickers et al. 2015, Shih et al. 2016, y Liu et al. 2020. En adición, a partir de los resultados de dichos estudios se realizó un metaanálisis (MA) para determinar la sensibilidad y especificidad global de la prueba en este contexto. No se realizó un MA para el VPP ni VPN.

En el contexto de “no brote”, sólo un estudio primario incluido en la RS de Macedo et al. 2024 evaluó la pregunta PICO de la presente revisión y fue seleccionado como cuerpo de evidencia para este escenario epidemiológico. El estudio fue el siguiente: Gan et al. 2014. Debido a que solo un estudio fue seleccionado como cuerpo de evidencia, no se realizó un MA para determinar la sensibilidad ni especificidad global de esta prueba en este contexto.

Respecto a la evaluación de riesgo de sesgo, en contexto de “brote” los estudios incluidos tuvieron un riesgo de sesgo incierto para el dominio de “selección de estudios”, “prueba índice” y “prueba de referencia”. Además, se encontró que el riesgo de sesgo era alto para el dominio correspondiente a “flujos y tiempo”. En contraste, en el contexto de “no brote”, el único estudio incluido presentó un riesgo de sesgo bajo en el dominio de “selección de individuos” y riesgo de sesgo incierto en los dominios “prueba índice” y “prueba de referencia”.

En contexto de “brote”, la prueba rápida NS1/IgM presentó una sensibilidad global de 96% [IC 95%: 0.94 a 0.97] y especificidad de 92% [IC 95%: 0.50 a 0.99]. Tomando como referencia prevalencias altas como 70% características del propio escenario, si se realiza esta prueba a 1,000 personas con sospecha de dengue, se podría identificar correctamente la enfermedad en 672 personas [IC 95%: 658 a 679], y descartar correctamente la enfermedad en 276 personas [IC 95%: 150 a 297]. En contraste, 24 personas [IC 95%: 3 a 150] obtendrían un resultado falso positivo y 28 personas [IC 95%: 21 a 42] obtendrían un resultado falso negativo. La certeza de la evidencia para la sensibilidad fue “baja” debido al riesgo de sesgo muy serio; mientras que la certeza de la evidencia para la especificidad fue “muy baja” debido a que la imprecisión y el riesgo de sesgo son muy serios. En adición, el VPP varió entre 89% a 100% y el VPN varió entre 78% a 98%.

En contexto de “no brote”, la prueba rápida NS1/IgM presentó una sensibilidad de 92% [IC 95%: 0.86 a 0.95] y especificidad de 96% [IC 95%: 0.86 a 0.99]. Tomando como referencia prevalencias bajas como 34%, si se realiza esta prueba a 1,000 personas con sospecha de dengue, se podría identificar correctamente la enfermedad en 312 personas [IC 95%: 293 a 324], y descartar correctamente la enfermedad en 634 personas [IC 95%: 571 a 653]. En contraste, 26 personas [IC 95%: 7 a 89] obtendrían un resultado falso positivo y 28 personas [IC 95%: 16 a 47] obtendrían un resultado falso

negativo. Asimismo, en un contexto de menor prevalencia basal de dengue como de 19%, si se realiza esta prueba a 1,000 personas con sospecha de dengue, se podría identificar correctamente la enfermedad en 174 personas [IC 95%: 164 a 181], y descartar correctamente la enfermedad en 778 personas [IC 95%: 701 a 801]. En contraste, 32 personas [IC 95%: 9 a 109] obtendrían un resultado falso positivo y 16 personas [IC 95%: 9 a 26] obtendrían un resultado falso negativo. La certeza de la evidencia para la sensibilidad fue “baja” debido al riesgo de sesgo muy serio; mientras que la certeza de la evidencia para la especificidad fue “muy baja” debido a que la imprecisión y el riesgo de sesgo fueron muy serios. En adición, el VPP fue 99% y el VPN fue de 80%.

CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible para la pregunta PICO, P: población (niños/adultos) con sospecha de dengue, I: NS1/IgM (prueba índice) C: Elisa, RT-PCR, aislamiento viral (prueba de referencia) O: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN).
- Se identificaron tres revisiones sistemáticas (RS), de las cuales se seleccionaron dos RS debido a su calidad metodológica y antigüedad. A partir de ellos se seleccionaron tres estudios observacionales de exactitud diagnóstica para responder a la pregunta PICO en el contexto de “brote”, y uno para el contexto de “no brote”.
- Respecto a la certeza de la evidencia según la metodología GRADE, esta varió entre “baja y “muy baja” debido al alto riesgo de sesgo, a la imprecisión en sus resultados.
- Con respecto al contexto de brote con prevalencias altas de dengue. En una población hipotética de 1,000 personas con sospecha de dengue, donde 700 tienen dengue confirmado mediante Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral, la utilización de las pruebas rápidas NS1/IgM podría resultar en 696 NS1/IgM positivo, de los cuales 24 no tendrían dengue (falsos positivos); y 304 NS1/IgM negativo, de los cuales 28 tendrían dengue (falsos negativos). En otras palabras, la prueba rápida NS1/IgM presenta una sensibilidad de 96% (certeza baja de la evidencia) y especificidad de 92% (certeza muy baja de la evidencia), en contexto de brote.
- Adicionalmente, el VPP que indica la probabilidad de que una persona con un resultado positivo realmente tenga dengue, varió entre 89% y 100%. Por otro lado, el VPN, que refleja la probabilidad de que una persona con un resultado negativo realmente no tenga la enfermedad, podría oscilar entre 78% y 98% en contexto de brote.
- Con respecto al contexto de “no brote” con prevalencias bajas de dengue. En una población hipotética de 1,000 personas con sospecha de dengue, donde 340 tienen dengue confirmado mediante Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral la utilización de las pruebas rápidas NS1/IgM podría resultar en 338 NS1/IgM positivo, de los cuales 26

no tendrían dengue (falsos positivos); y 662 NS1/IgM negativo, de los cuales 28 tendrían dengue (falsos negativos). Asimismo, en un contexto de menor prevalencia de dengue (19%), si se realiza esta prueba a 1,000 personas con sospecha de dengue, podría resultar en 206 NS1/IgM positivo, de los cuales 32 no tendrían dengue (falsos positivos); y 794 NS1/IgM negativo, de los cuales 16 tendrían dengue (falsos negativos). En otras palabras, la prueba rápida NS1/IgM presenta una sensibilidad de 92% (certeza baja de la evidencia) y especificidad de 95% (certeza muy baja de la evidencia), en contexto de no brote. Adicionalmente, el VPP fue de 99% y el VPN de 80% en contexto de no brote.

- No se encontraron diferencias importantes en la capacidad de la prueba para detectar (sensibilidad) o descartar (especificidad) casos de dengue entre los escenarios de "brote" y "no brote". Aunque la sensibilidad parecía ligeramente mayor y la especificidad algo menor en el escenario de "brote", estas diferencias no son significativas debido a que los rangos de confianza se superponen.
- Finalmente, la evidencia disponible sobre la exactitud diagnóstica de la prueba rápida NS1/IgM para la detección de dengue en contextos de brote y no brote presenta certezas "baja" a "muy baja", lo que limita la confianza en la capacidad diagnóstica reportada y no permite concluir si su rendimiento varía según el contexto epidemiológico. Dada la incertidumbre en la evidencia encontrada, la toma de decisiones sobre la implementación de la prueba diagnóstica en la práctica clínica o en políticas de salud pública debe tomarse con cautela.
- Es necesario contar con estudios adicionales de mayor calidad metodológica para reducir la incertidumbre y mejorar la base de evidencia para la toma de decisiones en torno a esta prueba en estos contextos.

PALABRAS CLAVES (DeCS): Dengue; brote de enfermedad, diagnóstico, antígenos, Inmunoglobulina M.

I. INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad metaxénica infecciosa aguda distribuida predominantemente en países tropicales y sub tropicales (1) es causada por el virus del dengue (DENV) que presenta cuatro serotipos (DENV-1 a DENV-4). Perteneció al género Flavivirus y es transmitida por mosquitos(1), siendo *Aedes aegypti* el principal vector del DENV en las Américas (2).

En el Perú se han identificado tres serotipos de dengue : DENV 1, DENV2 y DENV 3, según lo informado por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) (3). Durante este año se han reportado 272,355 casos, es decir 25,726 casos más que el año pasado en la misma Semana Epidemiológica (SE 47). Además, este año se reportaron 255 defunciones; siendo Lima, La Libertad y Piura las regiones más afectadas(4)

Esta enfermedad representa un problema significativo de salud pública, ya que en casos graves puede ocasionar hospitalizaciones e incluso muerte (5). Se estima que aproximadamente 3,000 millones de personas residen en zonas geográficas con riesgo de contraer dengue (6). En este contexto, es posible distinguir dos escenarios: el de *brote*, caracterizado por la aparición inusual de casos autóctonos en una región geográfica delimitada dentro de un periodo específico; y el *endémico*, o de no brote, definido por la presencia permanente de casos autóctonos en niveles esperados.”(5).

En Perú, un caso confirmado de dengue es diagnosticado mediante pruebas moleculares (RT-PCR en tiempo real, RT-PCR múltiple), Elisa Antígeno NS1, Elisa IgM para dengue, aislamiento viral en cultivo celular, seroconversión de ELISA IgM en muestras pareadas, histopatología e inmunohistoquímica de tejido (5). Sin embargo, además de contar con las pruebas antes mencionadas se dispone de pruebas inmunocromatográficas o pruebas rápidas. Estas pruebas fundamentan su actividad en la migración de anticuerpos o antígenos del paciente (sangre/suero/plasma) por capilaridad en una membrana de nitrocelulosa, estas se unen a un conjugado durante el recorrido por la membrana y son retenidos finalmente en la “Zona de Captura”, lo que permite la coloración de los complejos inmunes, por su exposición permanente (6).

Estas pruebas cuentan con registro sanitario autorizado por la DIGEMID, las cuales detectan los marcadores: NS1, IgM e IgG (7). La definición de caso positivo según la prueba rápida es cuando al menos uno de dichos marcadores cambia de color (se pinta). Sin embargo, su capacidad diagnóstica varía de acuerdo con qué marcador es seleccionado para definir un caso como positivo dado que la expresión de NS1, IgM e IgG varía durante el proceso de enfermedad. Así tenemos que la prueba rápida NS1/IgM detecta el antígeno NS1, una de las siete proteínas no estructurales que conforman el genoma del virus de dengue y la inmunoglobulina M, proteína sérica, la cual se produce como respuesta inicial ante la presencia de componentes estructurales del virus dengue y otras arbovirosis. En este caso, la prueba es definida como positiva cuando se colorea al menos uno de los marcadores (NS1 o IGM) o ambos.

Por otro lado, en contexto de brote, la precisión diagnóstica de las pruebas rápidas varía en función de la prevalencia de casos, la cual se encuentra aumentada. La sensibilidad de las pruebas rápidas aumentaría, en tanto que la especificidad se vería disminuida. En un contexto de no brote, la precisión diagnóstica dependerá de la prevalencia de la enfermedad; ya que los individuos podrían ser asintomáticos o presintomáticos, lo que afectaría la capacidad de la prueba rápida para detectar casos (8).

En todos los casos, las pruebas inmunocromatográficas deben ser confirmadas por una prueba de aislamiento viral RT-PCR o ELISA, de acuerdo a lo establecido en la Norma Técnica Sanitaria N° 211-MINSA/DGIESP-2024 (5)

La presente RR fue desarrollada a solicitud de la Dirección de Intervenciones estratégicas en salud pública (DGIESP) y permitirá evaluar la capacidad diagnóstica de la prueba rápida NS1/IgM para dengue, en contextos de brote y no brote en zonas endémicas.

II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la capacidad diagnóstica de la prueba rápida para dengue NS1/IgM, en contextos de brote y no brote en zonas endémicas.

III. METODOLOGÍA

1. Pregunta PICO validada

A partir de la solicitud de la DGIESP, se realizó una revisión preliminar sobre los principales desenlaces de exactitud diagnóstica a ser evaluados. Se realizó una búsqueda preliminar de las pruebas rápidas con registro sanitario vigente en el país: (NS1/IgM/IgG, NS1/IgM, IgM/IgG) y su comparación con la prueba de referencia (ELISA, RT-PCR/aislamiento viral), en población con sospecha de dengue y en la población en general.

Durante las reuniones de ajuste de PICO ejecutadas el 22 de octubre y el 8 de noviembre del del 2024, se formalizó la solicitud de enfocar la búsqueda en dos escenarios epidemiológicos: “brote” y “no brote”, así como priorizar la evaluación de la prueba NS1/IgM tomando en cuenta que se considera un resultado “positivo” para dicha prueba cuando se colorea al menos uno de los dos marcadores (NS1 o IgM).

En base a lo anteriormente señalado, se realizó la propuesta de dos preguntas en formato PICO (una en escenario de “brote” y otra en escenario de “no brote”) con la siguiente estructura: **P**: población, **I**: intervención o prueba índice **C**: comparador o prueba de referencia, **O**: *outcomes* o desenlaces) a abordar en esta RR, las cuales fueron validadas por la DGIESP en dos reuniones (**Tabla 1 y 2**).

Tabla 1. Pregunta PICO validada n°01.

Población	Niños y adultos con sospecha de dengue en zona endémica en situación de brote †
Prueba índice	NS1/IgM *
Prueba de referencia	Elisa ††/RT-PCR †††/aislamiento viral
Desenlaces	Desenlaces de exactitud diagnóstica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidad ▪ Especificidad ▪ VPP (valor predictivo positivo) ▪ VPN (valor predictivo negativo)
† Es el incremento o aparición inusual de casos de una enfermedad en un área geográfica determinada, durante un periodo de tiempo determinado y afectando un número determinado de personas. †† Enzimoanálisis de adsorción. Técnica de laboratorio que detecta antígenos y anticuerpos en una muestra. ††† Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, Técnica de diagnóstico molecular que permite la identificación de la fracción genética del virus (ARN viral). *Prueba inmunocromatográfica para dengue, que detecta el antígeno NS1 y la inmunoglobulina M, se define como positivo a dengue, la coloración de uno de los dos marcadores o ambos.	

Tabla 2. Pregunta PICO validada n°02.

Población	Niños y adultos con sospecha de dengue en zona endémica en situación de no brote†
Prueba índice	NS1/IgM*
Prueba de referencia	Elisa ††/RT-PCR †††/aislamiento viral
Desenlaces	Desenlaces de exactitud diagnóstica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidad ▪ Especificidad ▪ VPP (valor predictivo positivo) ▪ VPN (valor predictivo negativo)
†Es el incremento o aparición inusual de casos de una enfermedad en un área geográfica determinada, durante un periodo de tiempo determinado y afectando un número determinado de personas. †† Enzimoanálisis de adsorción: técnica de laboratorio que detecta antígenos y anticuerpos en una muestra. ††† Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real: técnica de diagnóstico molecular que permite la identificación de la fracción genética del virus (ARN viral). *Prueba inmunocromatográfica para dengue, que detecta el antígeno NS1 y la inmunoglobulina M, se define como positivo a dengue, la coloración de uno de los dos marcadores o ambos	

2. Graduación de los desenlaces

Luego de definir las preguntas PICO, se realizó una graduación de los desenlaces según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las directrices de la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (9).

Para la síntesis de la evidencia en el proceso de elaboración de esta revisión rápida, se reportó evidencia para los desenlaces de exactitud diagnóstica.

Tabla 3. Graduación de los desenlaces según su importancia para la toma de decisiones.

Desenlace	Importancia
Sensibilidad	Importante
Especificidad	Importante
Valor predictivo positivo	Importante
Valor predictivo negativo	Importante

3. Estrategia de búsqueda

Para recopilar evidencia científica relevante sobre los desenlaces de exactitud diagnóstica de la prueba rápida NS1/IgM teniendo como pruebas de referencia a Elisa/RT-PCR/aislamiento viral en personas con síntomas sospechosos de dengue, en zona endémica en situación de brote/no brote, se diseñaron estrategias de búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, LILACS y *The Cochrane Library*. La fecha de la última búsqueda fue el 12 de noviembre de 2024. Las estrategias de búsqueda a detalle para cada base de datos se encuentran disponibles en el **Anexo 01**.

4. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron Revisiones Sistemáticas (RS) de estudios observacionales de exactitud diagnóstica, con o sin metaanálisis, cuyas preguntas a responder incluyeran las siguientes características: a) población: niños y/o adultos b) intervención o prueba índice: NS1/IgM c) comparador o prueba de referencia: Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral d) desenlaces de exactitud diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

No se realizaron restricciones por fecha de publicación. Se incluyeron las publicaciones en inglés o español. Se excluyeron las cartas al editor, los reportes de caso, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales, libros, y los resúmenes de congresos.

5. Selección de evidencia y extracción de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador de manera independiente (KGRL), en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y fue supervisado por un revisor. Para ello, se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Luego, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase inicial.

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA y se encuentran a detalle en el **Anexo 02**. Asimismo, la lista de los estudios excluidos y sus razones de exclusión se reportan en el **Anexo 03**.

La extracción de datos de los estudios finalmente seleccionados fue realizada por un evaluador (KGRL) y fue supervisado por un revisor. Las características de los estudios incluidos se encuentran en la **Tabla 4**.

6. Evaluación de la calidad o sesgo de los estudios incluidos

Para evaluar la calidad de las RS se utilizó la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*, segunda edición (AMSTAR-2). Este instrumento se compone de 16 ítems que evalúan aspectos críticos, como la exhaustividad de la estrategia de búsqueda, la justificación de la exclusión de estudios individuales, la validez de los métodos para sintetizar los hallazgos y el riesgo de sesgo, entre otros (10).

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de exactitud diagnóstica incluidos en las RS, se utilizó la herramienta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies – 2* (QUADAS-2). Esta herramienta consta de cuatro dominios a evaluar: 1) selección de pacientes, 2) prueba índice, 3) prueba de referencia, y 4) flujo y tiempos. Para cada dominio, la conclusión del riesgo de sesgo puede ser: “alto”, “bajo”, o “incierto” (11)

7. Síntesis de evidencia

Se reportaron los siguientes valores: sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos, verdaderos negativos.

Además, por cada desenlace priorizado en la pregunta PICO se metaanalizaron resultados de dos o más estudios que fueran comparables y proporcionaron los datos necesarios para ello. Para dichos casos, se calculó la sensibilidad y especificidad, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%) utilizando el programa Stata v.17.

8. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE y revisada por un revisor (12,13).

La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 8 aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja”, o “muy baja”.

Para la determinación de la certeza de evidencia de desenlaces de exactitud diagnóstica en la presente revisión rápida, la certeza de la evidencia comenzó con un nivel de certeza “alta” para estudios observacionales de exactitud diagnóstica, y el nivel de certeza disminuyó según qué tan serias fueron las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 35 citas. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de texto completos, se incluyeron tres RS (14–16) las cuales fueron evaluadas metodológicamente por AMSTAR- 2. El flujograma de selección de los estudios (Diagrama de Flujo según PRISMA) y el motivo de exclusión de las citas no seleccionadas están disponibles en los **Anexos 02 y 03**

IV.1. Características de los estudios incluidos

Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Se identificaron tres RS de estudios observacionales que evaluaron la exactitud diagnóstica de las pruebas rápidas para la detección de dengue: Macedo et al. 2024, Haider et al. 2022 y Zhang et al. 2014, cuyas características se detallan en la **Tabla 4**.

La RS de Macedo et al. 2024 (14), tuvo una muestra de 16,697 participantes. La RS incluyó 34 estudios observacionales. Estos estudios, evaluaron la capacidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de las pruebas rápidas de dengue para detectar el antígeno NS1, la inmunoglobulina M y la inmunoglobulina G, en comparación con las pruebas ELISA y PCR (pruebas de referencia). De los 34 estudios incluidos, sólo 2 estudios evaluaron la capacidad diagnóstica de la prueba NS1/IgM en contexto de brote y uno en contexto de no brote.

La RS de Haider et al. 2022 (16), tuvo una muestra de 4,135 participantes, las muestras recolectadas fueron suero de personas con dengue en fase aguda. La RS incluyó 15 estudios observacionales, de estos, 3 estudios fueron de las Américas, incluidos Brasil, Colombia, y Perú, y 12 estudios fueron de Asia, incluidos Camboya, India, Myanmar, Taiwán, Tailandia y Vietnam. Estos estudios, evaluaron la capacidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de las pruebas rápidas de dengue para detectar el

antígeno NS1, la inmunoglobulina M y la inmunoglobulina G, en comparación con las pruebas Elisa, RT-PCR, aislamiento viral y/o seroconversión de IgM (pruebas de referencia). De los 15 estudios incluidos, sólo un estudio evaluó la capacidad diagnóstica de la prueba NS1/IgM en contexto de brote.

La RS de Zhang et al. 2014 (13), tuvo una muestra de 12,313 participantes con infección por dengue confirmada por uno de los tres métodos estándar (aislamiento e identificación viral, detección de ARN o pruebas serológicas para seroconversión de IgM y/o IgG). La RS incluyó 18 estudios observacionales que evaluaron la capacidad diagnóstica de la prueba NS1/IgM.

Después de la evaluación metodológica por AMSTAR-2, la RS de Zhang, 2014, no fue priorizada para componer el cuerpo de evidencia de la presente revisión rápida debido a su baja calidad metodológica, la antigüedad de su búsqueda de estudios, y debido a que los estudios primarios incluidos en dicha revisión también fueron incluidos por revisiones sistemáticas más actuales.

Tabla 04. Características de las revisiones sistemáticas seleccionadas.

Autor y año	Nº de estudios /diseño	Nº de Participantes	Lugar / región	Características de la población*	Pruebas evaluadas	Desenlaces reportados**	Síntesis [^]	Financiamiento de la RS	Puntaje AMSTAR 2***
Macedo et al (2024)	34 estudios de precisión diagnóstica en total/ prospectivos de corte transversal retrospectivos de corte transversal, casos y controles, cohorte prospectivo y un estudio multicéntrico 11 estudios evaluaron la capacidad diagnóstica de la prueba NS1/IgM	16,697 participantes	Peru, Venezuela, Cambodia, Estados Unidos y Tailandia	Se utilizaron muestras de suero, sangre o plasma de los participantes	ELISA IgM y/o IgG y/o proteína NS1 o RT-PCR	Sensibilidad global de la prueba NS1/IgM	72% (IC 95%:70–74%)	Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico-Brasil	12/16
						Especificidad global de la prueba NS1/IgM	89% (IC 95%:87–90%)		
Haider et al (2022)	15 estudios de precisión diagnóstica en total/ observacionales prospectivos 10 estudios evaluaron la capacidad diagnóstica de la prueba NS1/IgM	4,135 participantes	Brasil, Colombia, Peru, Cambodia, India, Myanmar, Taiwán, Tailandia, y Vietnam	Muestras de suero de población en fase aguda de la enfermedad, principalmente de las Américas y Asia	RT-PCR, aislamiento viral, ELISA	Sensibilidad global de la prueba NS1/IgM	79% (IC 95%:70–74%)	Autofinanciado	10/16
						Especificidad global de la prueba NS1/IgM	88% (estudio no presenta intervalo de confianza)		

Zhang et al. (2014)	18 estudios de precisión diagnóstica en total/ observacionales 3 estudios evaluaron la capacidad diagnóstica de la prueba NS1/IgM	12, 313 participantes	China	(1) Pacientes o muestras con infección por dengue confirmada por uno de los tres métodos estándar (aislamiento e identificación viral, detección de ARN o pruebas serológicas para seroconversión de IgM y/o IgG) (2) Pacientes o muestras investigadas también por el método de captura basado en NS1 combinado o no con una prueba de IgM	ELISA	Sensibilidad global de la prueba NS1/IgM	83% (IC 95%: 68-92%)	No informado	4/16
						Especificidad global de la prueba NS1/IgM	86% (IC 95% 79-91%)		

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

* Se presentan las características esenciales de los estudios que podrían impactar en los resultados

** Solo se presenta la información correspondiente a los estudios que evaluaban la intervención.

^ Se presentan los resultados de los metanálisis.

***La evaluación de la revisión sistemática se detalla posteriormente en el Anexo 4



Características de los estudios primarios seleccionados como cuerpo de evidencia para la revisión rápida

Se seleccionaron los estudios que explícitamente señalaran que habían recolectado las muestras durante periodo de “brote” o “no brote”.

Estudios en contexto de “brote”

Los tres estudios primarios seleccionados en el contexto de brote fueron: Vickers et al. 2015 (17), Liu et al. 2020 (18), Shih et al. 2016 (19):

El estudio de Vickers et al. 2015, realizado en Jamaica, de diseño transversal retrospectivo, incluyó 339 participantes, de las cuales 159 (47 %) eran mujeres y 180 (53 %) varones. Las muestras consistieron en suero. Estas fueron enroladas aleatoria y consecutivamente, posteriormente fueron clasificadas en dengue, no dengue, aguda y convaleciente (dengue en fase aguda ≤ 5 días, dengue en fase convaleciente > 5 días).

Liu et al. 2020, realizado en Taiwan, de diseño transversal prospectivo, incluyó 173 participantes, con sospecha de dengue durante el brote de DENV de 2012-2013 en Taiwán. Las muestras fueron suero de los pacientes, recolectadas en fase aguda; es decir entre los días 0 y 6 después de la aparición de los síntomas. El estudio evaluó pruebas rápidas de diversas marcas, no obstante, sólo se escogieron las pruebas SD Dengue Duo (Liu (a)) y CTK (Liu (b)) dengue, dado que evaluaban la prueba índice de interés.

Shih et al. 2016, realizado en Taiwán, tiene un diseño de tipo transversal prospectivo. Este estudio incluyó a 1,607 participantes, cuyas muestras fueron recolectadas en un hospital universitario entre agosto y setiembre del 2015, durante una época de brote de dengue a gran escala. Las muestras colectadas para la detección del antígeno NS1 y la inmunoglobulina M fueron suero, pero el estudio no señala en qué fase de la enfermedad fueron colectadas las muestras.

Estudios en contexto de “no brote”

El estudio incluido en el contexto de no brote fue Gan et al, 2014 (20); realizado en Singapur, en una zona con alta prevalencia de la enfermedad. Tiene un diseño de tipo cohorte prospectiva, incluyó 246 pacientes adultos de un centro de referencia terciario para enfermedades febriles. Se recolectaron muestras de suero en fase aguda. Como prueba de referencia usaron los criterios de diagnóstico de dengue de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basado en RT-PCR, NS1-, IgM- e IgG-ELISA. Las características a detalle de los estudios observacionales incluidos se describen en la **Tabla 5**.

Tabla 05. Características de los estudios primarios seleccionados de la RS de Macedo et . y Haider et a, 2 como cuerpo de evidencia para la revisión rápida.

Título	Autor y año	Diseño de estudio	Población (país)	Prueba índice	Prueba de referencia	Desenlaces (outcomes)
Estudios en contexto de brote						
The performance of the SD BIOLINE Dengue DUO® rapid immunochromatographic test kit for the detection of NS1 antigen, IgM and IgG antibodies during a dengue type 1 epidemic in Jamaica.	Vickers et al. (2015)	Transversal retrospectivo	Muestras de suero recibidas en el laboratorio de virología para pruebas de rutina durante un brote de dengue tipo 1 entre octubre y diciembre de 2012. (Jamaica)	Prueba inmunocromatográfica NS1/IgM	ELISA	- Sensibilidad% (IC 95 %): 98 (93-99) -Especificidad% (IC 95 %): 100 (98-100) -Valor predictivo positivo (VPP)% (IC 95 %): 100 (97-100) -Valor predictivo negativo (VPN)% (IC 95 %): 98.1 (95-99)
Applications of a Rapid and Sensitive Dengue DUO Rapid Immunochromatographic Test Kit as a Diagnostic Strategy during a Dengue Tye 2 Epidemic in an Urban City	Shih et al (2016)	Prospectivo transversal	Muestras de suero recogidas desde agosto de 2015 hasta setiembre de 2015 en un hospital universitario. La recogida de muestras se produjo durante un brote inicial de dengue en una	Prueba inmunocromatográfica NS1/IgM	Reacción en cadena de la Polimerasa (RT-PCR)	- Sensibilidad% (IC 95 %): 96 (91–100) -Especificidad% (IC 95 %): 60 (39–78)

			ciudad del sur de Taiwán. (Taiwan)			<p>- Valor predictivo positivo (VPP)% (IC 95 % : 89.25 (82.95–95.54)</p> <p>- Valor predictivo negativo (VPN)% (IC 95 %): 78.95 (54–93)</p>
I	Liu et al (2020)	Prospectivo transversal	Muestras de suero de fase aguda recolectados de pacientes sospechosos de dengue durante el brote de DENV de 2012-2013 en Kaohsiung. (Taiwan)	Liu et al (a) †	Reacción en cadena de la Polimerasa (RT-PCR)	<p>Sensibilidad% (IC 95 %): 95.6 (91-98)</p> <p>Especificidad% (IC 95 %): 89.2 (95-97)</p> <p>- Valor predictivo positivo (VPP)% (IC 95 %): 97% (No reportado)</p> <p>- Valor predictivo negativo (VPN)% (IC 95 %): 84.6 (No reportado)</p>
				Liu et al (b) ††	Reacción en cadena de la Polimerasa (RT-PCR)	<p>-Sensibilidad% (IC 95 %): 96 (91-98)</p> <p>Especificidad%</p>

						(IC 95 %): 70 (53-84) - Valor predictivo positivo (VPP)% (IC 95 %): 92.2 (No reportado) - Valor predictivo negativo (VPN)% (IC 95 %): 81.3 (No reportado)
Estudios en contexto de no brote						
Diagnosing dengue at the point-of-care: utility of a rapid combined diagnostic kit in Singapore.	Gan et al (2014)	Cohorte prospectiva	Muestras de suero de adultos/centro de referencia terciario para enfermedades febriles en un país con un alto uso de la atención médica en un año sin brotes (Singapur)	Prueba inmunocromatográfica NS1/IgM	Reacción en cadena de la Polimerasa (RT-PCR)	- Sensibilidad% (IC 95 %): 91.8 (86.3–95.3) -Especificidad% (IC 95 %): 96.0 (86.5–98.9) - Valor predictivo positivo (VPP)% (IC 95 %): 98.5 (94.8–99.6) - Valor predictivo negativo (VPN)% (IC 95 %): 80.0 (68.2–88.2)
†Liu et al (a) :prueba rápida marca SD ††Liu et al (b) : prueba rápida marca CTK						

IV.2. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas

De las tres RS incluidas para la evaluación metodológica por AMSTAR-2, la RS de Zhang et al. 2014 obtuvo el puntaje más bajo (4/16), se identificaron limitaciones en la calidad, se hallaron siete debilidades críticas: no hubo un reporte inicial del protocolo, no proporcionaron estrategias de búsqueda empleadas para cada base de datos, no presentó la lista completa de los estudios evaluados a texto completo que fueron excluidos, no utilizaron una técnica satisfactoria para la evaluación de riesgo de sesgo, los autores no dieron cuenta del riesgo de sesgo en los resultados, además no realizaron una investigación adecuada del riesgo de sesgo de publicación y su posible impacto no fue discutido.

En cuanto a la RS de Macedo et al. 2024, se identificaron limitaciones en la calidad, presentando dos debilidades críticas: no hubo un reporte inicial del protocolo y los autores no realizaron una investigación adecuada del riesgo de sesgo de publicación, por tanto y su posible impacto no fue discutido. El puntaje obtenido fue 12 puntos de un total de 16 puntos, por tanto, la clasificación global de la calidad de la RS fue “críticamente baja”.

Respecto a la RS de Heider et al. 2022, también se identificaron limitaciones en la calidad, presentando tres debilidades críticas: no hubo un reporte inicial del protocolo, los autores no presentaron una estrategia integral de la búsqueda, además no realizaron una investigación adecuada del riesgo de sesgo de publicación por tanto su posible impacto no fue discutido. El puntaje obtenido fue 10 puntos de un total de 16 puntos, por tanto, la clasificación global de la calidad de la RS fue “críticamente baja”.

Los detalles completos de la evaluación de la calidad de las tres RS utilizando la herramienta AMSTAR-II se encuentran en el **Anexo 4**.

Riesgo de sesgo de los estudios primarios seleccionados como cuerpo de evidencia

Tres estudios observacionales, Vickers et al. 2015 (17), Shih et al. 2016(19) y Liu et al. 2020 (18), que se incluyeron en el metaanálisis del contexto dengue en “brote”, presentaron riesgo de sesgo en el dominio “prueba índice”, “prueba de referencia”, “selección de los individuos”, y presentaron riesgo de sesgo alto en el dominio “flujos y tiempos”. Por otro lado, el estudio de Gan et al. 2014 (20), que se incluyó en el contexto de “no brote”, presentó riesgo de sesgo incierto en dos dominios: “prueba índice” y “prueba de referencia”. Además, presentó riesgo de sesgo bajo en el dominio “selección de estudios” y riesgo de sesgo alto en el dominio “flujos y tiempos”.

La evaluación detallada del riesgo de sesgo para cada estudio y por cada dominio, se encuentra en el **Anexo 05**.

IV.3. Certeza de la evidencia

En contexto de “brote”

La evaluación de la certeza de la evidencia de los desenlaces sensibilidad y especificidad fueron “baja” y “muy baja” respectivamente.

En el desenlace sensibilidad, el principal motivo de la reducción en los niveles de certeza de evidencia fue por riesgo de sesgo. Se disminuyó dos niveles de certeza debido a las limitaciones: riesgo de sesgo incierto en tres dominios selección, prueba índice, prueba de referencia y riesgo alto en flujos y tiempos.

Respecto al desenlace especificidad, se disminuyeron tres niveles en la certeza de evidencia. En el riesgo de sesgo se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a las limitaciones: la mayoría de los estudios tuvo riesgo de sesgo incierto en los dominios selección, prueba índice, prueba de referencia y riesgo alto en flujos y tiempos; respecto a la inconsistencia se disminuyó un nivel de certeza debido a la heterogeneidad importante ($I^2 = 57.06\%$) y en la imprecisión se decidió disminuir dos niveles de certeza debido a que la amplitud del intervalo de confianza es mayor a 40%.

En contexto de “no brote”

La evaluación de la certeza de la evidencia de los desenlaces sensibilidad y especificidad fueron “baja” y “muy baja” respectivamente.

Respecto al desenlace sensibilidad, en la evaluación del riesgo de sesgo, se disminuyó dos niveles de certeza debido a que los dominios prueba índice y prueba de referencia tuvieron riesgo de sesgo incierto y el dominio flujos y tiempos.

Respecto al desenlace especificidad, se disminuyó tres niveles de certeza de evidencia, se disminuyeron dos en el riesgo de sesgo debido a las limitaciones: la mayoría de los estudios tuvo riesgo de sesgo incierto en los dominios selección, prueba índice, prueba de referencia y riesgo alto en flujos y tiempos; además en la imprecisión se disminuyó un nivel de certeza debido a que la amplitud del IC del único estudio superó el 10%.

V. PRINCIPALES HALLAZGOS

A continuación, se presenta un resumen de los principales hallazgos para los desenlaces de interés de las dos preguntas PICO validadas para la presente RR (contexto de brote y no brote).

En la **Tabla 6**, se detallan los resultados para los desenlaces de interés, en contexto de “brote”, mediante la tabla de resumen de evidencia (*Summary of Findings*, SoF por sus siglas en inglés), junto con la certeza para cada desenlace y los motivos de dicha calificación. En la **Tabla 7**, se detallan los resultados de los mismos desenlaces en contexto de “no brote”.

Resultados de desenlace de exactitud diagnóstica:

En contexto de “brote”:

- **Sensibilidad y especificidad para prueba rápida NS1/IgM**

Se decidió seleccionar 3 estudios observacionales como cuerpo de evidencia (Vickers et al, 2015, Liu et al, 2020, Shih et al, 2016), los cuales incluyeron un total de 2,109 pacientes con síntomas de dengue, respectivamente. En dos de los tres estudios no se describió la edad de los pacientes.

Vickers et al. 2015, recolectaron muestras de una zona endémica de Jamaica, en tanto que Liu et al. 2020, colectó muestras de sueros de fase aguda de pacientes sospechosos de dengue durante el brote de 2012-2013 en Taiwán y Shih et al. 2016, de una zona endémica en brote, del sur de Taiwán.

Todos los estudios presentaron datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), de la prueba índice con la prueba de referencia.

La prueba índice fue la NS1/IgM (positivo para dengue si cualquiera de ambos marcadores se coloreaba) mientras que la prueba de referencia fue ELISA para Vickers et al. 2015 y RT-PCR para Shih et al. 2016, Liu et al. 2020.

Se realizó un metaanálisis de los estudios previos, para calcular la sensibilidad y especificidad global de la prueba y con ellos se calcularon los verdaderos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos y falsos positivos.

Para el cálculo de estos últimos, se tomó en consideración una prevalencia alta. Se buscó literatura local sobre la prevalencia de dengue en pacientes con sospecha de la enfermedad en contexto de brote, pero no se halló información. Por ende, se tomó en consideración el promedio de la prevalencia de los estudios incluidos en el metaanálisis. Según ello, se obtuvo una prevalencia de la enfermedad de 70%. A continuación, se presentan los resultados de verdaderos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos y falsos positivos.

Prevalencia de dengue según los estudios (70%)

Si a 1000 personas con sospecha de dengue se le realiza la prueba rápida NS1/IgM, se podría identificar correctamente a 672 (658 a 679) personas con dengue, y descartar correctamente a 276 (150 a 297). Asimismo, se tendría 24 (3 a 150) falsos positivos y 28 (21 a 42) falsos negativos.

La sensibilidad y especificidad global se encuentran detallados en el gráfico de *forest plot* del **Anexo 06**

- **VPP y VPN para prueba rápida NS1/IgM**

Se decidió no realizar una MA de los VPP y VPN dado que estos datos dependen de la prevalencia de cada estudio, lo que generaría amplia heterogeneidad y dificultad en la interpretación. Por ende, se describen los resultados por cada estudio: Vickers et al, 2015, reportó VPP 100% [IC 95%: 96.8-100], y VPN 98% [IC 95%: 94.6-99.4]; en tanto que Shih et al, 2016 reportó VPP 89% [IC 95 % : 82.9–95.5] y VPN 79% [IC 95 %: 54.4–93.9]; por

su parte Liu et al, 2020, indicó en Liu et al (a) los siguientes valores: VPP 97% [IC 95%: no reportado] y VPN 84.6 % [IC 95%: no reportado] y en Liu et al (b) reportó los siguientes valores VPP 92.2 [IC 95%: no reportado] y VPN 81.3% [IC 95%: no reportado].

Tabla 06. Tabla de Resumen de hallazgos (tabla SoF) en contexto de “brote”.

Población: Personas (adultos/niños) con síntomas sospechosos de dengue en zona endémica en situación de brote Prueba índice: NS1/IgM Rol de la prueba índice: Reemplazo Prueba de referencia: Elisa/RT-PCR/aislamiento viral Autores: Karla Ríos León Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad: Vickers et al 2015 (17), Liu et al 2020(18), Shih et al 2016(19) • Especificidad: Vickers et al 2015 (17), Liu et al 2020(18), Shih et al 2016(19) 		
Desenlaces, certeza y cuerpo de evidencia		Si se utiliza las pruebas rápidas para detección de dengue con NS1/IgM en 1000 personas (IC 95%) Probabilidad pretest de 70%*
Sensibilidad (IC 95%): 0.96 (0.94 a 0.97)	Verdaderos positivos (correctamente clasificados con dengue)	672 (658 a 679)
Certeza: ⊕⊕○○ BAJA ^a . 3 EO (746 participantes)	Falsos negativos (incorrectamente clasificados con no dengue)	28 (21 a 42)
Especificidad (IC 95%): 0.92 (0.50 a 0.99)	Verdaderos negativos (correctamente clasificados con no dengue)	276 (150 a 297)
Certeza: ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c} 3 EO (746 participantes)	Falsos positivos (incorrectamente clasificados con dengue)	24 (3 a 150)
(*) Promedio de prevalencias de los estudios incluidos a. Se decidió disminuir 2 niveles porque menos del 50% de los estudios está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo. Limitaciones: la mayoría de los estudios tiene riesgo de sesgo incierto en los dominios selección, prueba índice y prueba de referencia y riesgo alto en flujos y tiempos b. Se decidió disminuir 1 nivel porque el I2 tiene el valor de 57.06% c. Se decidió disminuir 2 niveles debido a que la amplitud del IC era mayor a 40%		

En contexto de “no brote”:

- **Sensibilidad y especificidad para prueba rápida NS1/IgM**

Se decidió tomar como referencia 1 estudio observacional (Gan et al, 2014) que incluyó un total de 246 participantes y 197 participantes con síntomas de dengue.

Se colectaron muestras de suero de adultos de un centro de referencia terciario, en Singapur, para enfermedades febriles en un país con un alto número de atenciones médicas en un año sin brotes.

El estudio presentó datos absolutos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), de la prueba índice con la prueba de referencia. La prueba índice fue la NS1/IgM y la prueba de referencia fue la RT-PCR.

La sensibilidad y especificidad global de la prueba fueron tomados del estudio de Gan et al, 2014 y con ellos se calcularon los verdaderos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos y falsos positivos.

Para el cálculo de estos últimos, se tomó en consideración una prevalencia endémica. Se buscó literatura local sobre la prevalencia de dengue en pacientes con sospecha de la enfermedad en contexto de no brote, se halló el estudio de Valdivia et al, 2022(8), que tomó en cuenta muestras del programa nacional de monitoreo de Dengue y se calculó que la prevalencia variaba de 34% para el marcador ELISA NS1y 19% para el marcador ELISA IgM, calificando a la prueba como positiva. A continuación, se presentan los resultados de verdaderos positivos, falsos negativos, verdaderos negativos y falsos positivos

Prevalencia de dengue según literatura peruana (34%)

Si a 1000 personas con sospecha de dengue se le realiza la prueba rápida NS1/IgM, se podría identificar correctamente a 312 (293 a 324) personas con dengue, y descartar correctamente a 634 (571 a 653). Asimismo, se tendría 26 (7 a 89) falsos positivos y 28 (16 a 47) falsos negativos.

Prevalencia de dengue según literatura peruana (19%)

Si a 1000 personas con sospecha de dengue se le realiza la prueba rápida NS1/IgM, se podría identificar correctamente a 634 (571 a 653) personas con dengue, y descartar correctamente a 778 (701 a 801). Asimismo, se tendría 778 (701 a 801) falsos positivos y 16 (9 a 26) falsos negativos.

- **VPP y VPN para prueba rápida NS1/IgM**

El estudio tomado como referencia, Gan et al, 2014, reportó los siguientes valores: VPP 99% [IC 95%: (0.95–0.97)] y VPN 80% [IC 95%: (0.68–0.89)].

Tabla 07. Tabla de Resumen de hallazgos (tabla SoF) en contexto de “no brote”.

Población: Personas (adultos/niños) con síntomas sospechosos de dengue en zona endémica en situación de no brote Prueba índice: NS1/IgM Rol de la prueba índice: reemplazo Prueba de referencia: Elisa/RT-PCR/aislamiento viral Autores: Karla Ríos León Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad: Gan et al 2014 (20) • Especificidad: Gan et al 2014 (20) 			
Desenlaces, certeza y cuerpo de evidencia		Si se utiliza las pruebas rápidas para detección de dengue con NS1/ IgM en 1000 personas (IC 95%)	
		Probabilidad pretest de 34%	Probabilidad pretest de 19%
Sensibilidad (IC 95%): 0.92 (0.86 a 0.95) Certeza: ⊕⊕○○ BAJA ^a . 1 EO (197 participantes)	Verdaderos positivos (correctamente clasificados de tener dengue)	312 (293 a 324)	174 (164 a 181)
	Falsos negativos (incorrectamente clasificados de no tener dengue)	28 (16 a 47)	16 (9 a 26)
Especificidad (IC 95%): 0.96 (0.86 a 0.99) Certeza: ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} . 1 EO (197 participantes)	Verdaderos negativos (correctamente clasificados de no tener dengue)	634 (571 a 653)	778 (701 a 801)
	Falsos positivos (incorrectamente clasificados de tener dengue)	26 (7 a 89)	32 (9 a 109)
(*) Prevalencia de la enfermedad según lo reportado en un estudio peruano (8). a. Se decidió disminuir dos niveles debido a que tiene dos dominios con riesgo incierto y uno alto b. Se decidió disminuir un nivel debido a que la amplitud del IC del único estudio supera el 10%			

Diferencia de exactitud diagnóstica entre escenario de brote y escenario de no brote:

La sensibilidad en contexto de brote fue de 96% [IC 95%: 0.94–0.97], aparentemente mayor que en un contexto de no brote 92% [IC 95% 86.3–95.3]. Sin embargo, la superposición de los intervalos de confianza sugiere que esta diferencia no es estadísticamente significativa. De manera similar, la especificidad en el escenario de brote 92% [IC 95%: 0.50 a 0.99], fue menor que en el de no brote 96% [IC 95%: 86.5–98.9], pero nuevamente, la superposición de los intervalos de confianza indica la

ausencia de una diferencia clara. Cabe señalar que no se realizó un análisis estadístico formal para evaluar estas diferencias.

En conclusión, no se identificaron diferencias significativas en la sensibilidad ni en la especificidad entre los escenarios de brote y no brote.

VI. CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible para la pregunta PICO, P: población (niños/adultos) con sospecha de dengue, I: NS1/IgM (prueba índice) C: Elisa, RT-PCR, aislamiento viral (prueba de referencia) O: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN).
- Se identificaron tres revisiones sistemáticas (RS), de las cuales se seleccionaron dos RS debido a su calidad metodológica y antigüedad. A partir de ellos se seleccionaron tres estudios observacionales de exactitud diagnóstica para responder a la pregunta PICO en el contexto de “brote”, y uno para el contexto de “no brote”.
- Respecto a la certeza de la evidencia según la metodología GRADE, esta varió entre “baja y “muy baja” debido al alto riesgo de sesgo, a la imprecisión en sus resultados.
- Con respecto al contexto de brote con prevalencias altas de dengue. En una población hipotética de 1,000 personas con sospecha de dengue, donde 700 tienen dengue confirmado mediante Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral, la utilización de las pruebas rápidas NS1/IgM podría resultar en 696 NS1/IgM positivo, de los cuales 24 no tendrían dengue (falsos positivos); y 304 NS1/IgM negativo, de los cuales 28 tendrían dengue (falsos negativos). En otras palabras, la prueba rápida NS1/IgM presenta una sensibilidad de 96% (certeza baja de la evidencia) y especificidad de 92% (certeza muy baja de la evidencia), en contexto de brote.
- Adicionalmente, el VPP que indica la probabilidad de que una persona con un resultado positivo realmente tenga dengue, varió entre 89% y 100%. Por otro lado, el VPN, que refleja la probabilidad de que una persona con un resultado negativo realmente no tenga la enfermedad, podría oscilar entre 78% y 98% en contexto de brote.
- Con respecto al contexto de “no brote” con prevalencias bajas de dengue. En una población hipotética de 1,000 personas con sospecha de dengue, donde 340 tienen dengue confirmado mediante Elisa/ RT-PCR/aislamiento viral la utilización de las pruebas rápidas NS1/IgM podría resultar en 338 NS1/IgM positivo, de los cuales 26 no tendrían dengue (falsos positivos); y 662 NS1/IgM negativo, de los cuales 28 tendrían dengue (falsos negativos). Asimismo, en un contexto de menor prevalencia de dengue (19%), si se realiza esta prueba a 1,000 personas con sospecha de dengue, podría resultar en 206 NS1/IgM positivo, de los cuales 32 no tendrían dengue (falsos positivos); y 794 NS1/IgM negativo, de los cuales 16 tendrían dengue (falsos negativos). En otras palabras, la prueba rápida NS1/IgM presenta

una sensibilidad de 92% (certeza baja de la evidencia) y especificidad de 95% (certeza muy baja de la evidencia), en contexto de no brote. Adicionalmente, el VPP fue de 99% y el VPN de 80% en contexto de no brote.

- No se encontraron diferencias importantes en la capacidad de la prueba para detectar (sensibilidad) o descartar (especificidad) casos de dengue entre los escenarios de "brote" y "no brote". Aunque la sensibilidad parecía ligeramente mayor y la especificidad algo menor en el escenario de "brote", estas diferencias no son significativas debido a que los rangos de confianza se superponen.
- Finalmente, la evidencia disponible sobre la exactitud diagnóstica de la prueba rápida NS1/IgM para la detección de dengue en contextos de brote y no brote presenta certezas "baja" a "muy baja", lo que limita la confianza en la capacidad diagnóstica reportada y no permite concluir si su rendimiento varía según el contexto epidemiológico. Dada la incertidumbre en la evidencia encontrada, la toma de decisiones sobre la implementación de la prueba diagnóstica en la práctica clínica o en políticas de salud pública debe tomarse con cautela.
- Es necesario contar con estudios adicionales de mayor calidad metodológica para reducir la incertidumbre y mejorar la base de evidencia para la toma de decisiones en torno a esta prueba en estos contextos.

VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

KGRL, llevó a cabo la estrategia de búsqueda, la selección y extracción de los estudios, así como el desarrollo de la síntesis y valoración crítica de los hallazgos, y la redacción de la versión preliminar del documento. DSV participó en la elaboración del informe. NYBCH supervisó las diversas etapas del proceso de elaboración y revisó la versión preliminar. SGL supervisó las diversas etapas del proceso de elaboración y revisó la versión final. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

X. REFERENCIAS

1. Chong ZL, Soe HJ, Ismail AA, Mahboob T, Chandramathi S, Sekaran SD. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of a New Biosensors-Based Rapid Diagnostic Test for the Point-Of-Care Diagnosis of Previous and Recent Dengue Infections in Malaysia. *Biosensors*. el 22 de abril de 2021;11(5):129.
2. Castillo-Méndez M, Valverde-Garduño V. *Aedes aegypti* Immune Response and Its Potential Impact on Dengue Virus Transmission. *Viral Immunol*. el 1 de febrero de 2020;33(1):38–47.
3. Sala de situación de salud de dengue. Perú a la SE 28-2024. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. pdf [Internet]. [citado el 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2024/SE28/dengue.pdf>
4. Sala situacional de dengue. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades [Internet]. [citado el 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/uploads/Nacional_dengue.htm
5. Resolución Ministerial N°175-2024/MINSA. pdf [Internet]. [citado el 18 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6007546/5323501-r-m-175-2024-minsa-y-nts-211-dgiesp.pdf>
6. Curso de “Fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica de dengue y otras arbovirosis en Lima Metropolitana y Callao”.pdf [Internet]. [citado el 22 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2021/05/DIAGNOSTICO-DENGUE-2021.pdf>
7. Registro Sanitario Dispositivos Médicos [Internet]. [citado el 22 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

8. Valdivia-Conroy B, Vasquez-Calderón JM, Silva-Caso W, Martins-Luna J, Aguilar-Luis MA, del Valle-Mendoza J, et al. Rendimiento diagnóstico de la prueba rápida para la detección del antígeno NS1 y anticuerpos IgM e IgG contra el virus del dengue. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. octubre de 2022;39(4):434–41.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012. Epub 2010 Dec 30.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. el 21 de septiembre de 2017;358:j4008.
11. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evid - Actual En Práctica Ambulatoria [Internet]*. el 1 de abril de 2015 [citado el 28 de noviembre de 2024];18(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6341>
12. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol*. junio de 2020;122:129–41.
13. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. junio de 2020;122:142–52.
14. Macêdo JVL, Júnior AGS, Oliveira MDL, Andrade CAS. Systematic review and meta-analysis: assessing the accuracy of rapid immunochromatographic tests in dengue diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. el 1 de junio de 2024;109(2):116227.
15. Zhang H, Li W, Wang J, Peng H, Che X, Chen X, et al. NS1-based tests supplying a diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis [Au?1]. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. septiembre de 2014;0:57–66.
16. Haider M, Yousaf S, Zaib A, Sarfraz A, Sarfraz Z, Cherrez-Ojeda I. Diagnostic Accuracy of Various Immunochromatographic Tests for NS1 Antigen and IgM Antibodies Detection in Acute Dengue Virus Infection. *Int J Environ Res Public Health*. el 19 de julio de 2022;19(14):8756.
17. Vickers IE, Harvey KM, Brown MG, Nelson K, DuCasse MB, Lindo JF. The performance of the SD BIOLINE Dengue DUO® rapid immunochromatographic test kit for the detection of NS1 antigen, IgM and IgG antibodies during a dengue type 1 epidemic in Jamaica. *J Biomed Sci*. el 16 de julio de 2015;22(1):55.
18. Liu LT, Chen CH, Tsai CY, Lin PC, Hsu MC, Huang BY, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests to detect dengue virus infections in Taiwan. Kou YR, editor. *PLOS ONE*. el 29 de septiembre de 2020;15(9):e0239710.
19. Shih HI, Hsu HC, Wu CJ, Lin CH, Chang CM, Tu YF, et al. Applications of a Rapid and Sensitive Dengue DUO Rapid Immunochromatographic Test Kit as a



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Diagnostic Strategy during a Dengue Type 2 Epidemic in an Urban City. PLoS ONE. el 14 de julio de 2016;11(7):e0158437.

20. Gan VC, Tan LK, Lye DC, Pok KY, Mok SQ, Chua RCR, et al. Diagnosing Dengue at the Point-of-Care: Utility of a Rapid Combined Diagnostic Kit in Singapore. PLoS ONE. el 19 de marzo de 2014;9(3):e90037.

ANEXOS

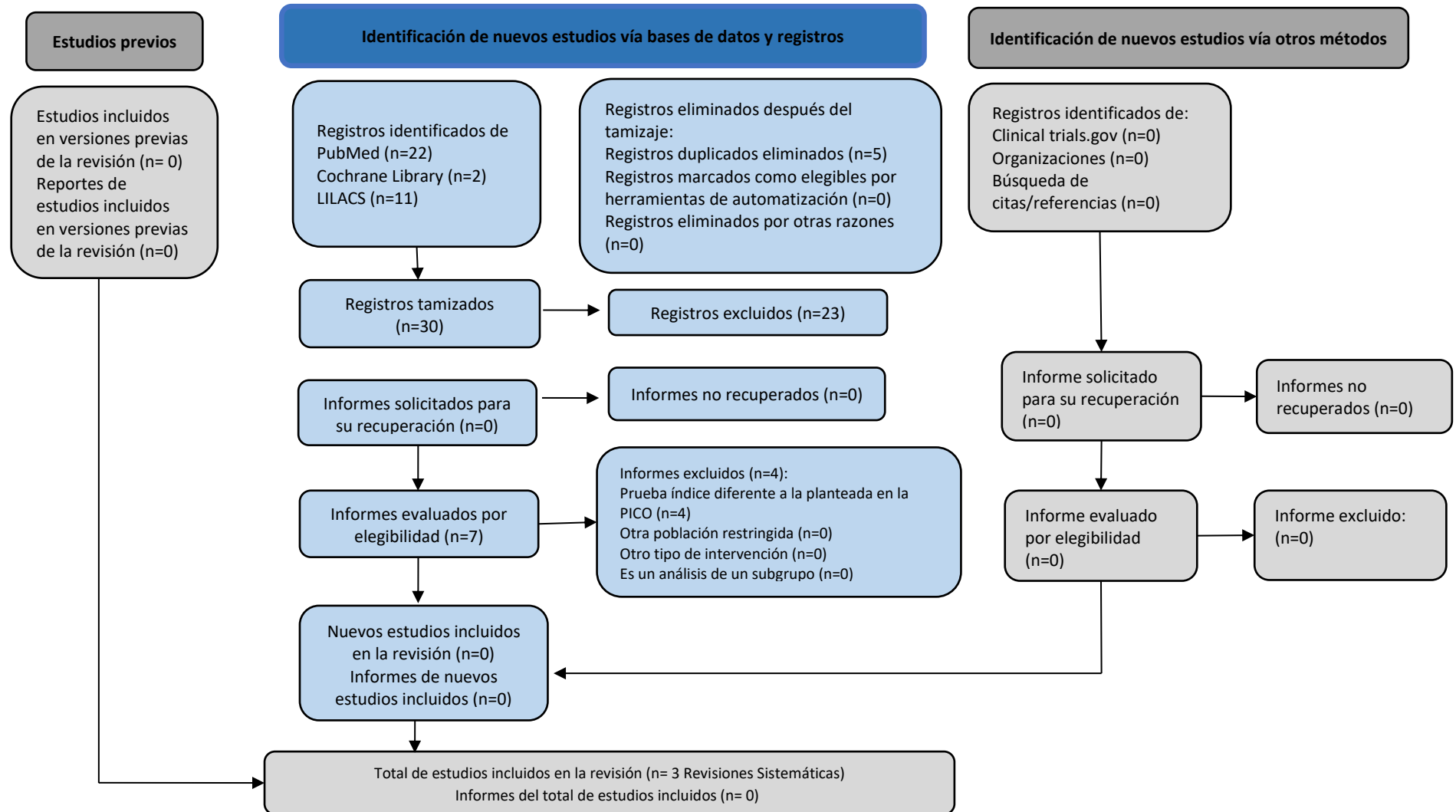
Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Estrategia de búsquedas en Medline			
Plataforma		Pubmed	
Fecha de búsqueda		12 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 12 de noviembre del 2024	
N°	Descripción	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	Población	(dengue[MeSH Terms] OR dengue[Title/Abstract])	31,245
2	Intervención	(rapid chromatographic test[Title/Abstract] OR quick test*[Title/Abstract] OR rapid diagnostic tests[MeSH Terms] OR rapid diagnostic* test*[Title/Abstract] OR IgM[Title/Abstract] OR NS1[Title/Abstract] OR immunoglobulin m[MeSH Terms])	110,473
3	Desenlace	"Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms] OR "Predictive Value of Tests"[MeSH Terms] OR "ROC Curve"[MeSH Terms] OR "Signal-To-Noise Ratio"[MeSH Terms] OR "Diagnosis"[MeSH Subheading] OR "Diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnostic tests, routine"[MeSH Terms] OR "Direct-To-Consumer Screening and Testing"[MeSH Terms] OR "Predictive Value of Tests"[MeSH Terms] OR "Likelihood Functions"[MeSH Terms] OR "Area Under Curve"[MeSH Terms] OR ("sensitivit*[Title/Abstract] OR "specificit*[Title/Abstract] OR ("pre test"[Title/Abstract] OR "pretest"[Title/Abstract] OR "post test"[Title/Abstract] OR "posttest"[Title/Abstract]) AND "and probability"[Title/Abstract]) OR ("predictive value*[Title/Abstract] OR "PPV"[Title/Abstract] OR "NPV"[Title/Abstract] OR ("likelihood ratio"[Title/Abstract] OR "Likelihood Functions"[Title/Abstract] OR ("roc curv*[Title/Abstract] OR "AUC"[Title/Abstract] OR "receiver operative characteristic"[Title/Abstract] OR ("performance*[Title/Abstract] OR "accurac*[Title/Abstract] OR "utilit*[Title/Abstract] OR "value*[Title/Abstract] OR "efficien*[Title/Abstract] OR "effectiveness"[Title/Abstract]) OR ("diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR "diagnostic test"[Title/Abstract] OR "accuracy stud*[Title/Abstract] OR ("differential"[Title/Abstract] AND "and diagnos*[Title/Abstract])	15,089,988
4	Tipo de estudio: RS	(("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR	624,762

		cinhal[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	
5	Final	#1 AND #2 AND #3 AND #4	22

Estrategia de búsqueda en Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)			
Plataforma		The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		12 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 12 de noviembre del 2024	
N°	Descripción	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	Población	MeSH descriptor: [Dengue] explode all trees OR dengue:ti,ab,kw	151
2	Intervención	NS1:ti,ab,kw OR IgM:ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Immunoglobulin M] explode all trees OR quick diagnostic test*:ti,ab,kw OR quick test:ti,ab,kw OR rapid diagnostic* test*:ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Rapid Diagnostic Tests] explode all trees	6,372
3	Final	#1 AND #2	134

Estrategia de búsqueda en base de datos: LILACS			
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		12 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 12 de noviembre del 2024	
N°	Descripción	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	Población, intervención y desenlace	dengue AND (NS1 OR IgM OR rapid diagnostic test OR quick test) AND (Sensitivity) OR (Specificity) OR (Predictive Value of Tests) OR (ROC Curve) OR (Signal-To-Noise Ratio)) AND ((Meta-Analysis) OR (Systematic Review) OR (cochrane))	11

Anexo 2. Flujoograma de selección de estudios

Anexo 3. Lista de artículos excluidos durante la fase de lectura a texto completo

N°	Título del artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of dengue: a systematic review and meta-analysis.	La prueba índice fue diferente al de la pregunta PICO establecida. (evalúa capacidad diagnóstica de IgA, NS1, IgM/ IgG)
2	A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial NS1 antigen ELISA tests for early dengue virus detection.	La prueba índice fue diferente al de la pregunta PICO establecida (sólo se evaluó la capacidad diagnóstica de NS1)
3	Accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A of saliva in early diagnosis of dengue: Systematic Review and Meta-analysis.	La prueba índice es diferente al de la pregunta PICO
4	A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of rapid immunochromatographic assays for the detection of dengue virus IgM antibodies during acute infection.	La prueba índice es diferente al de la pregunta PICO (sólo se evalúa la capacidad diagnóstica de IgM)

Anexo 4. Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR-2

Crterios	Tipo de dominio	Macedo et al. (2024)	Haider et al. (2022)	Zhang et al. (2014)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	NO CRÍTICO	SI	NO	NO
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	CRÍTICO	NO	NO	NO
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	NO CRÍTICO	SI	NO	NO
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de la literatura?	CRÍTICO	SI	NO	NO
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	NO CRÍTICO	SI	SI	SI
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	NO CRÍTICO	NO	SI	SI
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	CRÍTICO	PARCIAL MENTE SI	PARCIAL MENTE SI	NO
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	NO CRÍTICO	PARCIAL MENTE SI	SI	SI
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	CRÍTICO	SI	SI	NO
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	NO CRÍTICO	SI	SI	NO
11. Si realizaron un metaanálisis. ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	CRÍTICO	SI	SI	NO
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	NO CRÍTICO	NO	SI	NO
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	CRÍTICO	SI	NO	NO
14. ¿ Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	NO CRÍTICO	SI	SI	SI
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	CRÍTICO	NO	NO	NO
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	NO CRÍTICO	SI	SI	NO
Puntaje		12/16	10/16	4/16
Confianza general		Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja

Anexo 05. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios observacionales de exactitud diagnóstica mediante el instrumento QUADAS-2

ITEM	Gan et al (2014)	Vickers et al (2015)	Shih et al (2016)	Li et al (2020)
DOMINIO 1: Selección de pacientes				
1. ¿Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	sí	sí	Poco claro	Poco claro
2. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	sí	sí	sí	sí
3. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	sí	sí	sí	sí
	BAJO	BAJO	INCIERTO	INCIERTO
DOMINIO 2: Prueba índice				
1. ¿Fueron interpretados los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la de referencia?	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro
2. Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?	sí	sí	sí	sí
	INCIERTO	INCIERTO	INCIERTO	INCIERTO
DOMINIO 3: Prueba de referencia				
1. ¿Es probable que la prueba de referencia valore correctamente la condición diana?	sí	no	sí	sí
2. ¿Fueron interpretados los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro
	INCIERTO	ALTO	INCIERTO	INCIERTO
DOMINIO 4: Flujo y tiempos				
1. ¿Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia?	sí	sí	sí	sí
2. ¿Fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia?	no	sí	sí	sí
3. ¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	no	no	no	sí
	ALTO	ALTO	ALTO	BAJO

Estudio	Probabilidad de sesgos				Preocupación de la aplicabilidad de los resultados		
	Selección de los individuos	Prueba Índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba Índice	Prueba de referencia
Vickers et al, 2012	baja	incierto	Alta ^c	Alta	baja	Incierto	incierto
Shih et al, 2016	incierto	incierto	incierto	alta	Incierto	Incierto	alta
Liu et al, 2020	incierto	incierto	incierto	baja	incierto	Incierto	incierto
Gan et al, 2014	baja	incierto	incierto	alta	baja	incierto	alta

(a) Baja : bajo riesgo de sesgo cuando todos los juicios evaluados son “si”
 (b) Incierto : riesgo de sesgo incierto cuando uno de los juicios evaluados es “poco claro”
 (c) Alta : Alto riesgo de sesgo cuando uno de los juicios evaluados es “no”

Anexo 06. Forest Plot del metaanálisis de sensibilidad y especificidad de estudios en contexto de brote de dengue