

**VALIDEZ DE LA DETECCIÓN DEL ANTÍGENO NS1 COMO PRUEBA
DIAGNÓSTICA DE DENGUE EN INDIVIDUOS FEBRILES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
META-ANÁLISIS**



Andrés Alberto Gutiérrez Montealegre

**Universidad del Valle
Facultad de Salud
Escuela de Salud Pública
Maestría en Epidemiología
Santiago de Cali
2016**

**VALIDEZ DE LA DETECCIÓN DEL ANTÍGENO NS1 COMO PRUEBA
DIAGNÓSTICA DE DENGUE EN INDIVIDUOS FEBRILES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
META-ANÁLISIS**



Andrés Alberto Gutiérrez Montealegre

Trabajo de investigación para optar por el grado de Maestría en
Epidemiología

Director de tesis

Herney Andrés García Perdomo MD MSc EdD PhD

**Universidad del Valle
Facultad de Salud
Escuela de Salud Pública
Maestría en Epidemiología
Santiago de Cali
2016**

DEDICATORIA

A mis padres les dedico este trabajo con todo el amor del mundo, gracias por todo su apoyo.

Al doctor Herney García, por su infinita bondad, interés y paciencia para el desarrollo de este trabajo, siempre estaré agradecido con sus valiosas orientaciones.

A la doctora Lyda Osorio por las orientaciones dadas para la realización de este trabajo.

A la Universidad del Valle, institución que llevo en mi corazón.

RESUMEN

OBJETIVO

Determinar la validez de pruebas diagnósticas basadas en la detección del antígeno NS1 en individuos febriles con sospecha de dengue.

MÉTODOS

Revisión sistemática de estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la detección del antígeno NS1 para detección de dengue, y meta-análisis de la información para los estudios seleccionados.

RESULTADOS

Se identificaron 26 estudios (29 artículos) que cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

El porcentaje de estudios con riesgo bajo de sesgo y baja preocupación sobre aplicabilidad de los resultados obtenidos fue: a) Selección de pacientes: 19% (5/26) y 42% (11/26); b) prueba índice: 65% (17/26) y 96% (25/26); c) estándar de referencia: 65% (17/26) y 77% (20/26). 42% (11/26) de los estudios tuvo bajo riesgo de sesgo para flujo y tiempo.

En el meta-análisis se incluyeron las pruebas presentes en el menos cuatro estudios de la revisión sistemática: Platelia Dengue NS1 Ag de Biorad, y las dos generaciones de Dengue Early ELISA de Alere como pruebas ELISA; y SD Dengue Duo de Estándar Diagnostics y Denge NS1 Ag Strip (15 y 30 minutos y sin tiempo especificado) como pruebas inmunocromatográficas.

Para la sensibilidad, los promedios estimados, intervalos de confianza del 95%, y rango de valores en los estudios para las pruebas fueron:

Platelia Dengue NS1 Ag:	79%, 71% - 85%, 44% - 94%;
Dengue Early ELISA 1st gen.:	63%, 49% - 75%, 34% - 91%;
Dengue Early ELISA 2nd gen.:	75%, 56% - 87%, 45% - 94%;
Dengue NS1 Ag Strip sin dato de tiempo:	76%, 66% - 84%, 62% - 90%;
Dengue NS1 Ag Strip 15 minutos:	68%, 59% - 77%, 58% - 77%;
Dengue NS1 Ag Strip 30 minutos:	67%, 55% - 77%, 47% - 81%;
SD Dengue Duo:	58%, 52% - 63%, 48% - 65%.

Las especificidades fueron:

Platelia Dengue NS1 Ag:	99%, 98% - 100%, 90% - 100%;
Dengue Early ELISA 1st gen.:	99%, 96% - 100%, 95% - 100%;
Dengue Early ELISA 2nd gen.:	100%, 79% - 100%, 89% - 100%;

Dengue NS1 Ag Strip sin dato de tiempo:	100%, 97% - 100%, 99% - 100%;
Dengue NS1 Ag Strip 15 minutos:	100%, 94% - 100%, 95% - 100%;
Dengue NS1 Ag Strip 30 minutos:	99%, 95% - 100%, 95% - 100%;
SD Dengue Duo:	99%, 97% - 99%, 97% - 100%;

Para las pruebas ELISA, la sensibilidad promedio ELISA fue 75% (IC95% 68%-81%), y la especificidad promedio fue 100% (IC95% 98%-100%); para las pruebas inmunocromatográficas, la sensibilidad promedio ELISA fue 67% (IC95% 62%-73%)%, y la especificidad promedio fue 99% (IC95% 98%-100%).

No se encontraron diferencias importantes en las estimaciones de los parámetros por continente del estudio, características de calidad.

Se encontró evidencia descriptiva de una mayor sensibilidad en las infecciones primarias que secundarias, no se encontraron diferencias en la sensibilidad para serotipos, siendo los resultados de sensibilidad para Platelia Dengue NS1 AG en general mayores para el serotipo DENV-1.

CONCLUSIÓN

La sensibilidad de cada una de las pruebas fue muy variable, la especificidad fue cercana al 100% en todos los casos. Se debe mejorar la calidad metodológica y de publicación de los estudios que evalúan la validez diagnóstica de la detección de antígeno NS1. La prueba con sensibilidad estimada más alta fue Platelia Dengue NS1 Ag. Aunque no se encontraron diferencias en los intervalos de confianza de las sensibilidades para las pruebas incluidas en el meta-análisis,

PALABRAS CLAVE

Dengue, antígeno NS1 en dengue, fase aguda, sensibilidad, especificidad, diagnóstico de dengue

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	3
RESUMEN	4
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
2. ESTADO DEL ARTE.....	14
2.1. GENERALIDADES DEL DENGUE	14
2.2 ASPECTOS CLÍNICOS Y CLASIFICACIÓN DEL DENGUE	15
2.3 DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO	17
2.3.1 Aislamiento viral y detección de la secuencia genómica del virus	18
2.3.2 Pruebas serológicas.....	19
2.3.3 Detección de antígeno NS1	20
2.4 PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE DENGUE Y SALUD PÚBLICA.....	21
2.5 PRUEBAS DE LABORATORIO EN VIGILANCIA DE DENGUE EN COLOMBIA	23
2.6 REVISIONES SISTEMÁTICAS EN ESTUDIOS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA	23
2.6.1 Antecedentes de la investigación.	23
2.6.2 Definición de objetivos generales y secundarios.....	24
2.6.3 Metodología.....	24
2.6.4 Resultados.....	26
2.6.5 Discusión y conclusiones.....	26
2.6.6 Anexos.	26
3. OBJETIVOS.....	28
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4. METODOLOGÍA.....	29
4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	29
4.2.1 Tipos de estudio	29
4.2.2 Participantes.....	29
4.2.3 Prueba a evaluar	29

4.2.4 Condición objetivo	29
4.2.5 Pruebas estándares de referencia	30
4.2.6 Criterios de exclusión.....	30
4.3 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	30
4.4 RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	31
4.4.1 Unidad de análisis.....	31
4.4.2 Selección de estudios para la revisión sistemática.....	31
4.4.3 Extracción y Manejo de datos	32
4.4.4 Evaluación de la calidad metodológica	33
4.5 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	34
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
6. RESULTADOS	39
6.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	39
6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	39
6.3 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS	40
6.4 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES	41
6.5 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS	41
6.6 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS	42
6.6.1 Tipo de prueba.....	42
6.6.2 Continente	43
6.6.3 Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios	43
6.6.4 Condiciones relacionadas con la sensibilidad	44
7. DISCUSIÓN	46
7.1 RESUMEN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES.....	46
7.1.1 Sobre la búsqueda	46
7.1.2 Sobre la calificación de la evidencia	46
7.1.3 Sobre el meta-análisis	48
7.1.4 Sobre el análisis de subgrupos	49
7.2 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LA REVISIÓN	52
7.3 APLICABILIDAD DE LOS HALLAZGOS A LA PREGUNTA DE LA REVISIÓN.....	53
7.4 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.....	53

7.5 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN.....	54
8. CONCLUSIONES	55
8.1 CONCLUSIÓN 1: VALIDEZ DIAGNÓSTICA PARA PRUEBAS ELISA	55
8.2 CONCLUSIÓN 2: VALIDEZ DIAGNÓSTICA PARA PRUEBAS INMUNOCROMATOGRAFÍAS.....	55
8.3 CONCLUSIÓN 3: CALIDAD DE LA EVIDENCIA EN ESTUDIOS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO NS1 EN DENGUE	55
8.3.1 Selección de pacientes.....	55
8.3.2 Prueba índice	56
8.3.3 Estándar de referencia	56
8.3.4 Flujo y tiempo	56
8.4 CONCLUSIÓN 4: VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO NS1 EN DENGUE EN SUBGRUPOS	56
8.4.1 Continente	56
8.4.2 Calidad.....	57
8.4.3 Serotipo	57
8.4.4 Tipo de infección	57
9. RECOMENDACIONES	58
10. REFERENCIAS.....	59
11. TABLAS DE RESULTADOS	66
12. FIGURAS DE RESULTADOS	75
13. ANEXOS.....	98

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los estudios sobre el rendimiento de la detección del antígeno NS1 como prueba diagnóstica NS1.....	22
Tabla 2. Información extraída de los estudios pre-seleccionados	32
Tabla 3. Criterios de evaluación QUADAS-2 (31)	33
Tabla 4. Tabla 2x2 general en estudios de pruebas diagnósticas.....	34
Tabla 5. Características de los estudios incluidos	66
Tabla 6. Pruebas consideradas en los estudios incluidos	68
Tabla 7. Resumen resultados validez de las pruebas por estudio.	69
Tabla 8. Estimaciones de la validez diagnóstica para las pruebas incluidas en el meta-análisis (modelo bivariado)	71
Tabla 9. Estimaciones del modelo bivariado para las pruebas incluidas en el meta-análisis	71
Tabla 10. Estimaciones de la validez diagnóstica por tipo de prueba para las pruebas incluidas en el meta-análisis (modelo bivariado).....	71
Tabla 11. Estimaciones del modelo bivariado por tipo de prueba para las pruebas incluidas en el meta-análisis.....	72
Tabla 12. Sensibilidad para las pruebas incluidas en el meta-análisis por serotipo (estimación puntual e intervalo de confianza del 95%)	72
Tabla 13. Sensibilidad para las pruebas incluidas en el meta-análisis por tipo de infección (estimación puntual e intervalo de confianza del 95%).....	74

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Etapas de evolución del dengue. Tomada de Dengue. Guía para el equipo de salud (4).	15
Figura 2. Clasificación del Dengue sugerida por la OMS. Tomado de Dengue. Guía para el equipo de salud (4).	16
Figura 3. Evolución de la enfermedad y oportunidad del diagnóstico. Modificada de Halstead, 2007 (5)	17
Figura 4. Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda	75
Figura 5. Calificación del riesgo de sesgos y aplicabilidad para los estudios seleccionados	76
Figura 6. Resumen de la calificación del riesgo de sesgos y aplicabilidad para los estudios seleccionados	77
Figura 7. Forest Plot de sensibilidad y especificidad de pruebas incluidas en meta-análisis.	78
Figura 8. Curvas SROC con intervalos de predicción y confianza para pruebas incluidas en meta-análisis.	80
Figura 9. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	81
Figura 10. Curvas SROC con intervalos de predicción y confianza por tipo de prueba para pruebas incluidas en meta-análisis.	82
Figura 11. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por continente y tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	83
Figura 12. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo de selección de pacientes y tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	85
Figura 13. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por preocupación de concordancia de inclusión de pacientes y pregunta de revisión por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	87
Figura 14. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo relacionado con prueba índice por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	89
Figura 15. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por preocupación de concordancia de prueba índice y pregunta de revisión por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.*	91
Figura 16. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo relacionado con estándar de referencia por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	92
Figura 17. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por preocupación de concordancia de estándar de referencia y pregunta de revisión por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	94
Figura 18. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo relacionado con el flujo y tiempo por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.	96

ANEXOS

Anexo 1 . Formato de elegibilidad para los estudios seleccionados para la revisión sistemática.	98
--	----

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue es la enfermedad viral con el crecimiento más rápido en el mundo, aproximadamente 2,5 billones de personas viven en países endémicos en zonas tropicales y subtropicales del planeta. Adicional a la importante carga en la morbilidad, la enfermedad ha alcanzado cifras de letalidad de hasta un 3,6% (Timor Oriental, Asia) (1). El costo de la enfermedad en las Américas ha sido estimado en 2,1 billones de dólares americanos por año, cifra que podría ser subestimada (2).

El dengue es un flavivirus con 4 serotipos que se transmite principalmente por medio de la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti* (1). El control sobre el vector es una de las estrategias en el control en salud pública de la enfermedad junto con los sistemas de alerta temprana, la vigilancia epidemiológica, el manejo de casos clínicos, el diagnóstico por laboratorio, los controles ambientales, la comunicación de riesgo, y la movilización social (1,3,4). De acuerdo a sus manifestaciones clínicas el dengue se puede clasificar en dengue no grave (con/sin signos de alarma) y dengue grave (4). Un paciente en estado de gravedad podría morir de acuerdo a la evolución de la enfermedad. Una rápida confirmación de diagnóstico por laboratorio es valiosa debido a que se podría intervenir oportunamente al paciente con el fin de evitar que la enfermedad progrese al estado de gravedad (5). Adicionalmente el diagnóstico por laboratorio es de utilidad en la vigilancia epidemiológica y para el diagnóstico diferencial (1,3).

En el diagnóstico de dengue por laboratorio se consideran dos etapas, la fase de viremia y/o fiebre, y la fase post-fiebre (4). En la fase de viremia y/o fiebre los métodos de aislamiento del virus y la detección de la secuencia genómica del mismo presentan la sensibilidad más alta entre los métodos desarrollados. Sin embargo estos métodos exigen una inversión alta y una capacitación técnica a sus operarios, y no se encuentran disponibles en la mayoría de laboratorios de los hospitales (6). En la etapa post-febril, principalmente se utilizan las pruebas serológicas para detectar los anticuerpos IgM e IgG. En países endémicos, este tipo de pruebas diagnósticas están más disponibles que las pruebas virológicas, debido a que son más fáciles de utilizar, son menos costosas, y cuando se realizan muestras pareadas se puede confirmar la infección; sin embargo, la sensibilidad es menor a la de las pruebas virológicas (1). La sensibilidad de la detección del antígeno NS1 como diagnóstico del dengue puede

disminuir de 96% en la fase de viremia (días 0-7 de la enfermedad) a un 73% en los días siguientes (7).

Recientemente, se ha estudiado la detección del antígeno NS1 como método diagnóstico del dengue. Los resultados de las diversas evaluaciones a la validez de la detección de antígeno NS1 han sido variables, especialmente en la sensibilidad de la prueba, que se encuentra en un rango entre un 61% y 99% (8-22). En la literatura se ha mencionado como posibles explicaciones de esta variabilidad, los días de fiebre, el tipo de infección y el serotipo del virus; sin embargo, estos hallazgos no han sido consistentes en los estudios.

En esta investigación se desean evaluar el rendimiento y las fuentes de variabilidad del rendimiento de la detección del antígeno NS1 como prueba diagnóstica para la detección del dengue, mediante una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de los estudios realizados sobre la validez de la prueba sobre ese tema. De esta manera se podrán conocer los factores del paciente, de la prueba, y del entorno que influyen en la validez de este método diagnóstico del dengue.

Los resultados serían útiles para prestadores y entidades promotoras de salud, y entidades gubernamentales en la toma de decisiones sobre la implementación e interpretación de las pruebas basadas en la detección de antígeno NS1 para el diagnóstico de dengue.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. GENERALIDADES DEL DENGUE

El dengue es la enfermedad viral de crecimiento más rápido en el mundo (50 millones de infecciones anuales aproximadamente). Se encuentra en regiones tropicales y subtropicales. Aproximadamente 2,5 billones de personas viven en países endémicos. La principal carga que la epidemia de dengue crea en países afectados no es el número de muertes sino el importante número de hospitalizaciones y días de enfermedad (1). El cambio climático en las últimas dos décadas que ha llevado a aumento de temperaturas, ha incidido en la diseminación del virus a lugares que no eran endémicos (23).

En el último trimestre del año 2009, se reportaron brotes en Venezuela, Centro América, México (24). Colombia tuvo incidencias en los años 2009 y 2010 de 213 y 657 casos por 100.000 habitantes. En este país la incidencia de casos de dengue con y sin signos de alarma, de dengue grave y muertes por dengue han aumentado en las últimas décadas (25).

El dengue es un virus de ARN de cadena simple que incluye cuatro distintos serotipos (DEN-1 a -4) cada uno con diversos genotipos. Los serotipos del dengue pertenecen al género *Flavivirus*, familia *Flavivirae* (1). El virus se transmite por medio de la picadura de los mosquitos de género *Aedes*, principalmente por la hembra del *Aedes Aegypti*. Esta se infecta cuando pica a una persona en estado de viremia (período en el cual el virus del dengue se encuentra en la sangre del infectado, y que puede durar hasta 10 días después de que la persona se infecte y después de un período de incubación (conocido como extrínseco) es portadora del virus por toda su vida (4). Cuando un humano se infecta por un serotipo del virus por primera vez en su vida, la infección primaria induce inmunidad de por vida contra ese serotipo, y por 2 o 3 meses contra un serotipo diferente (1). Existe la hipótesis que al momento de presentar una nueva infección por otro serotipo, la persona tendrá posibilidades de agravar su cuadro, sin embargo, esto podría explicarse por el serotipo de la infección secundaria (24).

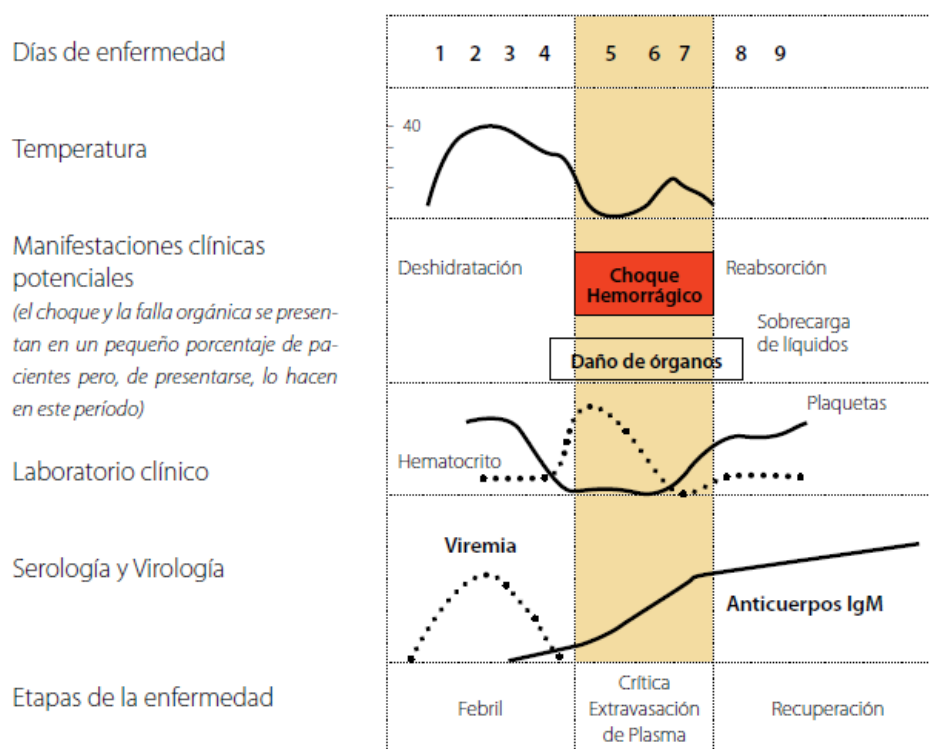
En salud pública se realizan diferentes acciones para el manejo de la enfermedad (1,3,4). El soporte de laboratorio se encuentra en estas actividades junto con los sistemas de alerta temprana, la vigilancia

epidemiológica entomológica y ambiental, el manejo de casos clínicos, control del vector, los controles ambientales, la comunicación de riesgo, y la movilización social.

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS Y CLASIFICACIÓN DEL DENGUE

Figura 1. Etapas de evolución del dengue. Tomada de Dengue. Guía para el equipo de salud (4).

Etapas de evolución del dengue



Las manifestaciones clínicas del dengue pueden dividirse en tres etapas (Figura 1):

- Etapa febril: es de duración variable (entre 3 a 6 días en niños y 4 a 7 días en adultos), se asocia a la viremia, durante la cual existe una alta posibilidad de transmisión de la enfermedad si la persona es picada por un mosquito vector. En esta etapa el paciente puede tener además de la fiebre, dolor muscular y articular, cefalea, astenia, exantema, prurito, y

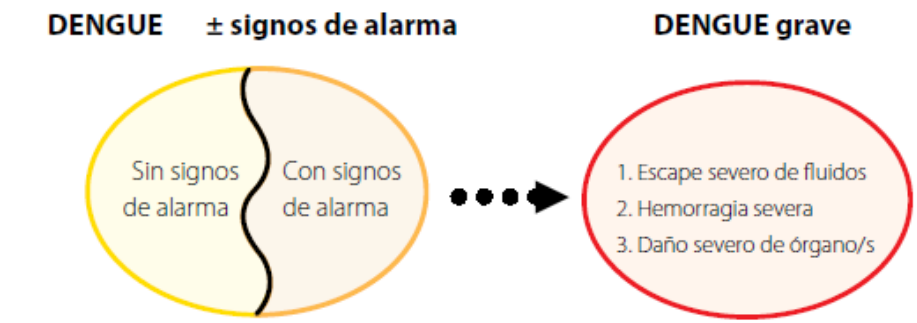
síntomas digestivos tales como: discreto dolor abdominal y, a veces, diarrea. Es frecuente la presencia de leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia e incremento de las transaminasas (4).

- Etapa crítica: se caracteriza por la extravasación de plasma (escape de líquidos desde el espacio intravascular hacia el extravascular), que puede llevar al shock hipovolémico (piel fría, pulso débil, taquicardia, hipotensión). Debido a la extravasación de plasma el hematocrito aumenta. Por ello, la medición del hematocrito es un método confiable para el monitoreo de la extravasación de plasma (4).

- Etapa de recuperación: generalmente se hace evidente la mejoría del paciente. En ocasiones, existe un estado de sobrecarga de volumen, así como alguna infección bacteriana agregada. En esta etapa es importante vigilar sobre todo a aquellos pacientes que tengan dificultades en el manejo de los líquidos (insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, pacientes ancianos) (4).

El dengue es una enfermedad con presentaciones clínicas diferentes y a menudo con evolución y desenlaces clínicos impredecibles. Debido a que la antigua clasificación asignaba de manera errada algunos casos, y no podía clasificar otros casos con sus criterios, se realizó un cambio en el esquema de clasificación de los casos de dengue. La actual clasificación se debe a los resultados del estudio multicéntrico DENCO y otros, y se basa en el criterio de severidad o gravedad. Los pacientes se clasifican con dengue no grave y dengue grave; los pacientes con dengue no grave se pueden clasificar con o sin síntomas de alarma (1) (Figura 2).

Figura 2. Clasificación del Dengue sugerida por la OMS. Tomado de Dengue. Guía para el equipo de salud (4).

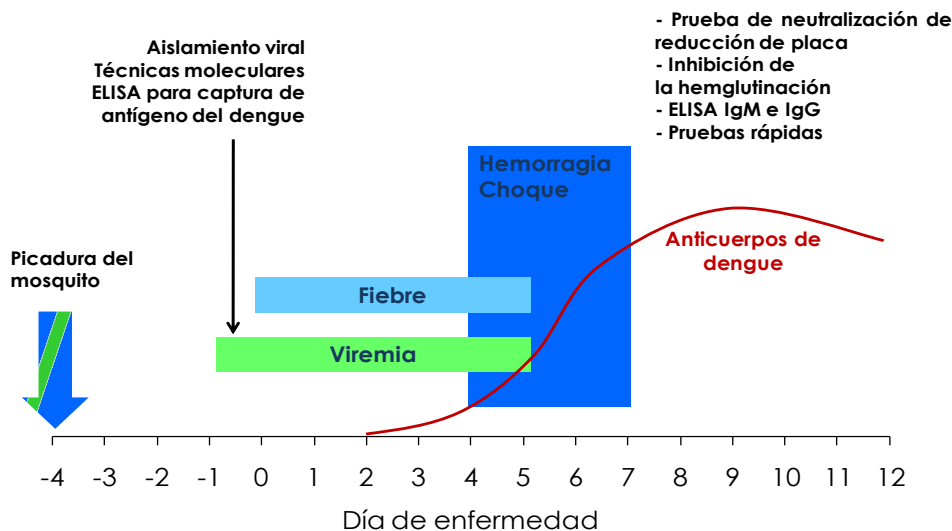


Debido a características similares en el espectro clínico del dengue, existe un conjunto de enfermedades que hacen parte del diagnóstico diferencial. Esta es una razón que reivindica la necesidad de establecer criterios confiables y rápidos para el diagnóstico temprano de la enfermedad (3).

Los criterios clínicos hacen que un caso de dengue sea probable (1,3,4). Los casos probables se confirman mediante pruebas de laboratorio o nexos epidemiológicos. Una rápida confirmación de diagnóstico por laboratorio es valiosa debido a que se podría intervenir oportunamente al paciente con el fin de evitar que la enfermedad progrese al estado de gravedad (5). Sin embargo, actualmente la confirmación de los casos por diagnóstico de laboratorio no es necesaria para el manejo agudo de los pacientes excepto en casos con manifestaciones inusuales (1).

2.3 DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Figura 3. Evolución de la enfermedad y oportunidad del diagnóstico. Modificada de Halstead, 2007 (5)



Para el diagnóstico por laboratorio se deben considerar dos etapas. La primera etapa es la de fiebre y viremia (5). En esta etapa aparecen en la sangre antígenos de la proteína no estructural 1 (NS1). El virus del dengue se puede diagnosticar por aislamiento viral en cultivo celular, por

detección de ARN viral mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico, o por detección de antígenos virales por ELISA o pruebas rápidas (1). La segunda etapa es el período post-febril reciente, donde aparecen en la sangre los anti-cuerpos IgM e IgG (Figura 3).

Las principales técnicas de laboratorio para el diagnóstico del dengue son aislamiento del virus, detección del ácido nucleico viral, de antígenos o anticuerpos, o una combinación de esas técnicas (1,26).

2.3.1 Aislamiento viral y detección de la secuencia genómica del virus

Ambas técnicas son consideradas como gold standard o pruebas de referencia. El aislamiento viral por inoculación en cultivos celulares o mosquitos seguido de la detección de antígenos usando inmunofluorescencia indirecta se considera como un estándar de referencia en diagnóstico del dengue durante su fase aguda (6). Mediante anticuerpos específicos es posible identificar el serotipo infectante. Sus principales limitaciones son la necesidad de habilidad técnica y de un equipamiento del laboratorio que es costoso, el tiempo de entrega de los resultados es aproximadamente una semana, y que no se puede diferenciar las infecciones primarias de las subsecuentes (1,27). La inoculación del mosquito mejora la sensibilidad de la detección del virus, pero generalmente las muestras clínicas que se utilizan son suero, plasma, u otros fluidos corporales normalmente estériles (ej. LCR, líquido pleural, ascitis) leucocitos y tejido (27).

El principal método de la detección de la secuencia genómica del virus es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR) (6). Sus principales ventajas son su alta sensibilidad en la fase virémica de la enfermedad y que puede identificar el serotipo infectante. Sin embargo algunos de los componentes de la prueba son caros e inestables y técnicamente es compleja y sensible a reacciones falsas debido a posibles contaminaciones de la muestra (28). No se considera una prueba rápida y el alto grado de variabilidad entre laboratorios sugiere que se debe trabajar más para su estandarización. Comparado con el aislamiento viral, la sensibilidad de los métodos RT-PCR varía de 80 al 100% y depende de la región del genoma apuntado por los cebadores, la aproximación utilizada para amplificar para detectar los productos PCR (1). Con RT-PCR no se pueden distinguir infecciones primarias de subsecuentes.

Debido a sus costos y al manejo requerido, estas dos técnicas difícilmente aparecen en los laboratorios clínicos de los hospitales (6).

2.3.2 Pruebas serológicas

Después del día 5° del inicio de la enfermedad, el virus del dengue y los antígenos desaparecen de la sangre coincidiendo con la aparición de anticuerpos específicos, por ello es recomendable utilizar la serología como método diagnóstico. En países endémicos, este tipo de pruebas diagnósticas son más fácilmente disponibles que las pruebas virológicas, debido a que son más fáciles de utilizar, son menos costosas, y cuando se realizan muestras pareadas se puede determinar el tipo de infección. Sin embargo se sacrifica la sensibilidad de las pruebas respecto a las pruebas virológicas (1).

La respuesta de anticuerpos a la infección difiere de acuerdo al estado inmune del huésped. Cuando se da una infección primaria al dengue o cualquier flavivirus (o no ha tenido vacuna contra alguno de ellos), los pacientes desarrollan una respuesta anticuerpos primaria caracterizada por un lento incremento de los anticuerpos específicos. Los anticuerpos IgM son los primeros que aparecen, son detectables en 50% de los pacientes en los días 3-5 después del surgimiento de la enfermedad, incrementándose al 80% el día 5 y al 99% el día 10. Los niveles de IgM alcanzan el máximo dos semanas después de la aparición de los síntomas y entonces generalmente declinan a niveles no detectables hasta 2-3 meses. El suero de anti dengue IgG es generalmente detectable en títulos bajos al finalizar la primera semana de la enfermedad, incrementándose lentamente después. El suero IgG es detectable después de varios meses, probablemente de por vida. Durante una infección secundaria de dengue, o cualquier flavivirus, los títulos de anticuerpos crecen rápidamente y reaccionan ampliamente contra muchos flavivirus, en especial el IgG el cual es detectable a altos niveles, aún en la fase aguda, y persiste por períodos de 10 meses a estar presente de por vida. Los niveles IgM de estadios convalecientes tempranos son significativamente menores en infecciones secundarias que primarias y podrían no ser detectables en algunos casos, dependiendo de la prueba usada (1).

Las principales pruebas serológicas usadas para el diagnóstico del dengue en laboratorios son las MAC-ELISA, que detectan el IgM en muestras de suero o plasma y que son de buena sensibilidad después del día 5° de la enfermedad, más no pueden detectar el serotipo infectante. Su

sensibilidad disminuye en infecciones secundarias. Un meta-análisis realizado sobre pruebas inmunocromatográficas para detectar anticuerpos IgM, encontró mayor sensibilidad en las mismas cuando ha pasado la etapa aguda de la infección, es decir después del 5° día de iniciada la fiebre, lo que indica que no es una prueba adecuada para determinar manejo de casos agudos, sino para confirmar casos (7).

Otra prueba serológica es la ELISA IgG. Es fácil de realizar, con un manejo adecuado puede distinguir entre una infección primaria de secundaria (mediante muestras pareadas). Durante una infección secundaria, los anticuerpos IgG se elevan casi al mismo tiempo del inicio de los síntomas, permanecen elevados varias semanas, y luego disminuyen, lo que permite un diagnóstico presuntivo durante la fase aguda en este tipo de infecciones (29).

Para distinguir infecciones primarias de secundarias, en la actualidad comúnmente se utiliza más la razón de anticuerpos IgM/IgG que la prueba de la inhibición de la hemaglutinación. Estas pruebas aún necesitan estandarización en sus procedimientos (1).

2.3.3 Detección de antígeno NS1

El antígeno NS1 es una glicoproteína no estructural del virus que se encuentra presente en altas concentraciones del suero en la fase de viremia y en infecciones primarias. Esta glicoproteína es producida por todo flavivirus y secretada por las células de mamíferos (1). Nuevos desarrollos en ELISA y ensayos de mancha del punto dirigidos al antígeno de envoltura/membrana (E/M) y la proteína no estructural 1 (NS1) demostraron que altas concentraciones de esos antígenos en la forma de complejos inmunes podrían ser detectados en pacientes tanto con infecciones de dengue primarias y secundarias hasta nueve días después del inicio de la enfermedad (1). La detección del antígeno NS1 representa un gran avance en el diagnóstico de la fiebre de dengue sin embargo parece no ser tan sensible en infecciones secundarias, por la cual algunos estudios no la recomiendan para países endémicos (30).

La detección del antígeno NS1 se puede realizar a partir de ELISA o inmunocromatografía en muestras de plasma o suero (27). Las evaluaciones sobre la sensibilidad de la prueba han encontrado resultados dísimiles, que se ubican en un rango de 63%-99% (Tabla 1). Posiblemente algunas de las metodologías y los tamaños de muestra hacen que las

comparaciones no sean directas (8–22,30). Las especificidades se ubican en un rango de 86%-100%, lo que indica que es una prueba con alto poder de confirmar los positivos, pero que en algunas ocasiones no tiene la suficiente capacidad de descartar casos. La especificidad de la detección del antígeno NS1 es mayor que la alcanzada por la prueba serológica por ELISA IgM (18).

2.4 PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE DENGUE Y SALUD PÚBLICA

Existe preocupación por fortalecer las capacidades diagnósticas de dengue en los países. Esto requiere de la expansión del uso de pruebas rápidas cuyo rendimiento frente a los estándares no sea tan disímil (28).

Una prueba diagnóstica de dengue ideal debe cumplir con criterios como la determinación temprana de virus en la fase febril, distinguir entre dengue y otros flavivirus, costo asequible y de fácil realización, proporcionar un marcador temprano de enfermedad severa, distinguir entre infección primaria y subsiguientes, y distinguir entre serotipos. Desafortunadamente las pruebas diagnósticas existentes no cumplen todos los estándares. En resumen, la sensibilidad de las pruebas que representan un gold standard conlleva a más costos y capacitación técnica, y las pruebas que son asequibles y fáciles de realizar tienen menos sensibilidad (6).

No se encuentra en la literatura revisiones sistemáticas de estudios que evalúen la validez de la detección del antígeno NS1 como diagnóstico del dengue. Debido a la variabilidad de los resultados obtenidos en los diversos estudios, a que algunos de ellos concluyen en que la prueba NS1 es apropiada durante los primeros días de la enfermedad y a la necesidad que tiene la clínica de disponer de pruebas rápidas en el diagnóstico durante los primeros días de la enfermedad, existe la necesidad de conocer en que situaciones la prueba NS1 es apropiada para el diagnóstico del dengue. La amplia variabilidad de los resultados sugiere realizar una revisión sistemática de los diversos estudios.

Tabla 1. Resumen de los estudios sobre el rendimiento de la detección del antígeno NS1 como prueba diagnóstica NS1.

Referencia y lugar	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Prueba	Días de fiebre
Huhtamo et al., 2010 (8). Varias regiones	67,3% (58,0 – 76,6)	-	ELISA	Sin dato
Pok et al., 2010 (9). Singapur	87,6% (81,9 -93,3)	-	ELISA	Sin dato
Hang et al., 2009 (10). Vietnam	83,2% (75,5 – 89,3) 72,8 (64,1 – 80,3)	100% (86,7 – 100,0) 100% (91,6 – 100,0)	ELISA	Hasta 6 días
Ramírez et al., 2009 (11). Venezuela	71,3 % (61,0-79,8) 60,9 % (50,4–70,5)	86,1 % (70,9–94,4) 94,4% (80,9–99,4)	ELISA Inmunocrom.	De 2 a 6 días
Zainah et al., 2009 (12). Malasia	90,4%	99,5%	Inmunocrom.	Sin dato
McBride et al., 2009 (30). Australia	73,6 % (63,7-81,6) 63,7% (53,5–72,9)	-	ELISA	Hasta 8 días
Chaiyaratana et al., 2009 (13). Tailandia	98,9% (96,8-100)	90,6% (85,6-95,7)	Inmunocrom.	Hasta 8 días
Qiu et al., 2009 (14). China	83,3%	100%	ELISA	Hasta 7 días
Lapphra et al., 2008 (15). Tailandia	63,2% (55,7–70,0)	98,4% (91,7–99,7)	ELISA	Hasta 5 días
Bessoff et al., 2008 (16). Puerto Rico	64,9% (58,2-71,1) 83,2% (77,5-87,7)	97,8% (88,4-99,6) 100% (92,1-100)	ELISA	Hasta 5 días
Dussart et al., 2008 (17). Guyana Francesa	82,4% (77,3-86,7) 76,1% (70,6-81,0)	100% (92,6-100) 97,9 (88,9-99,9)	ELISA	< 7 días y ≥ 7 días
Blacksell et al., 2008 (18). Laos	63% (53-73)	-	ELISA	Hasta 12 días
Kumarasamy et al., 2007(19). - Singapur	93,3% (89,1-96,2)	-	ELISA	"Infección aguda"
Kumarasamy et al., 2007 (20) .- Singapur	93,4% (89,2-96,3)	100% (98,9-100)	ELISA	"Infección aguda"
Dussart et al., 2006 (21). Guyana Francesa	88,7% (94-92,4)	100% (98,9-100)	ELISA	Hasta 10 días
Xu et al., 2006 (22). China	82%	98,9%	ELISA	Hasta 18 días

2.5 PRUEBAS DE LABORATORIO EN VIGILANCIA DE DENGUE EN COLOMBIA

El Instituto Nacional de Salud ha dividido la confirmación por laboratorio de casos probables de dengue según los días de fiebre (3):

- En pacientes con menos de cinco días de fiebre indica utilizar PCR o aislamiento viral.
- En pacientes con cinco o más días de fiebre indica utilizar detección de anticuerpos IgM por ELISA.

En la confirmación por laboratorio de muertes por dengue, se utiliza IgM, PCR o aislamiento viral en suero, o tejidos e histopatología compatible. Es responsabilidad de las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios de Salud (EAPB) la confirmación de los casos por IgM (3). Las Instituciones Prestadoras de Salud deben enviar las muestras de suero para la evaluación por parte del laboratorio de salud pública departamental.

2.6 REVISIONES SISTEMÁTICAS EN ESTUDIOS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA

Los estudios de validez diagnóstica tienen como objetivo evaluar la sensibilidad y especificidad y de ser pertinente las mediciones asociadas a estas medidas para una herramienta que permita el diagnóstico de una condición o patología en una población determinada. Se realizan generalmente a partir de información disponible de otros estudios, a partir de paneles de muestras obtenidos en laboratorios, y de la conformación de casos y controles (casos negativos, casos de diagnóstico diferencial – otras enfermedades con síntomas parecidos a los de estudio). Aunque la consideración de muestras con diagnóstico diferencial para la conformación del panel aseguraría una adecuada estimación de la especificidad de la prueba de estudio, Whiting et al. (2011) (31) sugiere que un diseño de casos y controles sobreestima la validez diagnóstica de la prueba y que es más conveniente utilizar muestras de un diseño transversal.

Un meta-análisis para la revisión de pruebas diagnósticas considera las siguientes etapas (32).

2.6.1 Antecedentes de la investigación.

Contiene:

- La justificación de la investigación, relacionada con la importancia del diagnóstico de la condición a ser evaluada.
- La condición a ser diagnosticada con el mayor detalle que se requiera.
- El resumen de las metodologías usadas para el diagnóstico de la condición en la actualidad, las posibles ventajas del uso de la prueba índice a evaluar.
- La generalidad de la(s) prueba(s) índice a evaluar, la etapa en la que la prueba índice aparece en la atención clínica de ser posible con figuras ilustrativas
- La ayuda que otorgará la evaluación de la evidencia encontrada para la situación de estudio.

2.6.2 Definición de objetivos generales y secundarios.

El objetivo general debe relacionarse a la validez de la(s) prueba(s) índice a evaluar. Los objetivos secundarios, podrían comprender la comparación de la validez de distintas pruebas por subgrupos (umbrales diferentes, características sociodemográficas entre otras) como también la investigación de la heterogeneidad (32).

2.6.3 Metodología.

En la metodología se escribe en tiempo pasado y considera inicialmente los criterios de inclusión de los estudios, respecto a (33):

- La definición de tipo de estudios considerados, con base en el diseño de recolección de la información.
- Las características del grupo de personas que serán tenidas en cuenta, especialmente las sociodemográficas como sea posible con la información contenida en los estudios.
- La (s) prueba(s) índice a evaluar, con la información de los umbrales utilizados, el laboratorio que lo produce, entre otros aspectos.
- La condición objetivo de diagnóstico : caracterización de la etapa de la enfermedad a ser diagnosticada
- El estándar de referencia, que puede ser una prueba o un algoritmo diagnóstico que permita clasificar a un paciente con o sin la condición diagnóstico.

El segundo aspecto considerado en la metodología es la búsqueda de los estudios. Debe ser escrita de manera que sea reproducible en una próxima investigación. La búsqueda debe ser pensada para que sea sensible (apuntar a recuperar el mayor porcentaje posible de los estudios

de evaluación de la prueba índice), aunque por ello deje de ser específica (que descarte estudios no relacionados con la evaluación de la prueba índice) (34). La búsqueda debe ser realizada en:

- Bases de datos bibliográficas: las principales son Medline y EMBASE, aunque también se debe buscar en bases de datos nacionales y regionales, en bases de temas específicos, Scholar Google, índices de citación, bases de datos de tesis y disertaciones y literatura gris.
- Revistas y fuentes de bases de datos no bibliográficas como revisiones, guías médicas y listadas de referencias, alertas de citación, búsquedas manuales, bases electrónicas con texto completo revistas, tablas de contenido, resúmenes de conferencias y búsqueda en la Web.
- Estudios no publicados y en desarrollo.

En general se debe elaborar una estrategia de búsqueda que permita la reproducción de la misma por otros autores, considerando las ayudas de algunas bases de datos para términos indexados (34). Los términos de búsqueda deben relacionarse con dos conjuntos de términos: a) relacionados con la prueba índice; b) relacionados con la condición objetivo a ser detectada.

El tercer paso de la metodología es la definición de la recolección y el análisis de los datos. En ella se describen los pasos a seguir en:

- La selección de estudios. Se realizan filtros para obtener un listado definitivo de los estudios a ser considerados en el meta-análisis. Se unifican estudios con diferentes publicaciones, se descartan estudios según su título y abstract, luego dos evaluadores revisan los textos completos de los estudios que queden, y definen cuales tiene los criterios de inclusión para ser seleccionados en la revisión sistemática (un tercer evaluador define las evaluaciones no coincidentes de los dos evaluadores).
- Extracción y manejo de los datos. Cada estudio seleccionado debe tener un identificador, y sus características principales como autores, mail de contacto, prueba evaluada, estándar de referencia, la tabla 2x2 con los resultados del estudio (general y por subgrupos) y las características relacionadas con la sensibilidad y especificidad deben ser almacenadas en una base de datos. Se especifica cuales estudios serán considerados en el meta-análisis.
- Evaluación de la calidad metodológica. Se utiliza la herramienta QUADAS-2 (31), que evalúa el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios respecto a la selección e los pacientes, la prueba índice, el

estándar de referencia y el flujo del estudio respecto a la realización de las pruebas índice y el estándar de referencia.

- Análisis estadístico y síntesis de los datos. Se proponen las medidas resultado de la primera descripción de los estudios incluidos en el meta-análisis (sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva y negativa, o Diagnostic Odds Ratio). Se debe establecer el modelo que se ajustará a los datos de los estudios seleccionados (bivariado o el modelo de la curva ROC resumen de Rutter y Gatsonis) (35).
- Investigación de la heterogeneidad. Generalmente se encontrará heterogeneidad en meta-análisis de estudios de validez diagnóstica (35). Existe una propuesta de observar la significancia de las estimaciones de las varianzas de las transformaciones logit de la sensibilidad y la especificidad para establecer si existe heterogeneidad: si las estimaciones son significativamente diferentes de 0, se asume que existe heterogeneidad (36).
- Análisis de subgrupos. Se puede realiza mediante una descripción de las medidas seleccionadas para el meta-análisis por subgrupos, o mediante modelos de meta-regresión, donde se estudie la influencia de variables establecidas como posibles factores relacionados con la validez diagnóstica de la prueba (35,36).

2.6.4 Resultados.

La presentación de resultados se divide en (36):

- Resultados de la búsqueda.
- Calidad metodológica de los estudios seleccionados.
- Hallazgos estadísticos y síntesis de los datos.
- Investigación de la heterogeneidad.
- Análisis de subgrupos.

2.6.5 Discusión y conclusiones.

Se presentan en este capítulo (36):

- Resumen de los principales resultados.
- Fortalezas y debilidades de la revisión.
- Aplicabilidad de los hallazgos a la pregunta de revisión.
- Implicaciones para la práctica.
- Implicaciones para la investigación.

2.6.6 Anexos.

Se deben presentar las tablas y figuras relacionadas con la estrategia de búsqueda, la evaluación de la calidad de los estudios, características de

los estudios incluidos, resultados de las estimaciones de validez diagnóstica generales y por subgrupos, y resumen de cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis (36).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la validez de pruebas diagnósticas basadas en la detección del antígeno NS1 en individuos febriles con sospecha de dengue.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar las medidas de validez diagnóstica promedio para la detección de antígeno NS1 en pruebas ELISA.
- Estimar las medidas de validez diagnóstica promedio para la detección de antígeno NS1 en pruebas inmunocromatográficas.
- Evaluar la calidad de la evidencia disponible de los estudios donde hayan estimado la validez diagnóstica de la detección de antígeno NS1 para dengue.
- Estimar las medidas de validez diagnóstico para la detección de antígeno NS1 para dengue, de manera general y por subgrupos.

4. METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó una revisión sistemática de estudios cuyo objetivo fuese evaluar la validez de la detección de antígeno NS1 en el diagnóstico de dengue en pacientes febriles. El formato establecido para la presentación de la metodología sigue la estructura propuesta por la colaboración Cochrane para revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica como se presenta a continuación (32).

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

4.2.1 Tipos de estudio

- Estudios de corte transversal
- Estudios de cohortes.
- Estudios de casos y controles.
- Los estudios deben reportar tanto sensibilidad como especificidad de la prueba de estudio.

4.2.2 Participantes

Personas de cualquier grupo de edad y sexo con fiebre o antecedente de fiebre en quienes se tiene sospecha clínica de dengue. Los participantes en los estudios pueden tener cualquier espectro clínico de la enfermedad.

4.2.3 Prueba a evaluar

Prueba de detección del antígeno NS1 en la sangre, con ensayos tipo ELISA o con pruebas inmunocromatográficas. Se descartaron los estudios que evaluaron la validez de kits que contenga simultáneamente detección de NS1 y de anticuerpos en sangre.

4.2.4 Condición objetivo

Fiebre o antecedentes de fiebre con sospecha clínica de la enfermedad, con uno o más síntomas de los siguientes: dolor en el cuerpo, mialgia, artralgia, dolor de garganta/faringe, dolor de cabeza.

4.2.5 Pruebas estándares de referencia

Se consideraron los estudios que utilizaran como estándar de referencia uno de las siguientes pruebas o la combinación de ellas: RT-PCR y/o aislamiento viral y serología por sueros pareados para IgM o IgG tanto por pruebas rápidas (inmunocromatográficas) como ELISA.

4.2.6 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Objetivo diferente a evaluar validez diagnóstica de detección de antígeno NS1 para dengue
- Documentos no disponibles
- Diferente estándar de referencia al establecido. Adicionalmente se excluyen casos donde dentro del estándar de referencia se encuentra la detección de antígeno NS1.
- Información no disponible para estimar tablas 2x2 para sensibilidad y especificidad.
- Estudios no en humanos
- Prueba índice diferente a la de interés
- Prueba índice realizada en diferentes medios a la sangre o suero humano.

4.3 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

La búsqueda se dividió en las siguientes categorías:

- Búsqueda electrónica.
- Búsqueda por alertas de citación.
- Búsqueda de listas de referencia.
- Búsqueda de citas.
- Búsqueda de literatura gris.
- Búsqueda de tesis y disertaciones.
- Búsqueda manual de revistas y conferencias.
- Búsqueda de proyectos relacionados con el tema que se estén llevando a cabo.
- Búsqueda por contacto a productores.
- Búsqueda por contacto a autores relacionados con el tema.
- Búsqueda en revistas y otras fuentes de bases de datos no bibliográficos.
- Búsqueda en tablas de contenidos

Las diferentes bases buscadas se encuentran en el anexo.

La estrategia de búsqueda fue:

Dengue Y

("NS1" O

"NS-1" O

"NS 1" O

"nonstructural protein 1" O

"non-structural protein 1" O

"non structural protein" O

"antigen detection" O

"antigen-detection" O

"antigen capture" O

"antigen-capture")

Adicional a los términos específicos, en Pubmed se usaron conceptos suplementarios y MeSH; en Embase se utilizaron términos indexados.

En Scholar google se limitó en la búsqueda a artículos que tuvieran el término "Dengue" solo en el título y se incluyen términos relacionados con sensibilidad y especificidad.

4.4 RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

4.4.1 Unidad de análisis

La unidad de análisis fue cada estudio seleccionado. Un estudio podía tener una o más publicaciones o reportes con los resultados del mismo.

4.4.2 Selección de estudios para la revisión sistemática

Un (1) investigador evaluó los títulos y resúmenes de las publicaciones para descartar reportes irrelevantes. Dado que la unidad de análisis fue el estudio y no el reporte, se estableció si dos publicaciones seleccionadas muestran información de un mismo estudio, tomando en cuenta nombre de autores, localización del estudio, número de participantes y fecha del estudio.

Luego de identificar los duplicados de los estudios seleccionados, dos autores realizaron la revisión de los mismos respecto al objetivo del estudio y a la presentación de resultados de validez diagnóstica para NS1; si había disparidad de criterios, se realizó una revisión conjunta, en los casos en que esta disparidad persistiera se solicitó la revisión por parte de un tercer evaluador.

Con los artículos seleccionados en la etapa anterior, los dos investigadores realizaron la revisión de los criterios de exclusión, resolviendo las disparidades por revisión conjunta, y de ser necesario mediante la revisión por parte de un tercer evaluador.

4.4.3 Extracción y Manejo de datos

La información extraída de las publicaciones se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Información extraída de los estudios pre-seleccionados

Variable	Descripción
Citación	Estilo Vancouver: Autor (es), fuente de publicación, año.
Localización del estudio	País – Continente
Mail del autor	Correo electrónico para contacto con autores
Diseño del estudio	Transversal, casos y controles, panel de muestras
Estándar de referencia	Marcación de las pruebas utilizadas como estándar de referencia
Tipo de prueba NS1	ELISA o Inmunocromatográfica
Nombre de la prueba	Nombre con el que los autores identifican la prueba
Laboratorio	Si aplica, nombre del laboratorio que comercializa la prueba
Verdaderos Positivos	Positivos según estándar de referencia
Verdaderos Negativos	Negativos según estándar de referencia
Positivos de prueba índice	Positivos según la prueba de estudio
Negativos de prueba índice	Negativos según la prueba de estudio
Información relacionada con la sensibilidad de las pruebas	Serotipo (DENV1, DENV2, DENV3,DENV4), tipo de infección (primaria/secundaria), días de fiebre, severidad de la infección
Información relacionada	Diagnósticos diferenciales (Bacteremia,

Variable	Descripción
con la especificidad de las pruebas	Chikungunya, Embarazadas, Encefalitis japonesa, Fiebre amarilla, Fiebre no especificada, Fiebre Q, Hepatitis C, Leptospirosis, Malaria Falciparum, Malaria Falciparum/Vivax, Meningo-encefalitis, Negativos Dengue, Nilo del Oeste, orientia tsutsugamushi, Otros, Rubeola, Salmonella Paratyphi, Salmonella Typhi, Sanos, Sarampión, Sintomáticos negativos, Tifus de los matorrales, Vacunados para fiebre amarilla
Elegibilidad	- Se confirma / o se enuncian razones para su exclusión

4.4.4 Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de cada estudio incluido se realizó con la herramienta QUADAS-2 (31) que considera la calificación de riesgo de sesgo y aplicabilidad para cuatro ítems generales como se presenta en la Tabla 3. Cada uno de dos evaluadores calificó estos ítems, las disparidades en la evaluación fueron resueltas con revisión conjunta.

Tabla 3. Criterios de evaluación QUADAS-2 (31)

Dominio	Selección del paciente	Prueba índice	Estándar de referencia	Flujo y tiempo
Descripción	- Métodos de selección de los pacientes - Pacientes incluidos	Ejecución e interpretación de prueba índice	Ejecución e interpretación de estándar de referencia	- Pacientes no incluidos en estudio o en análisis de los resultados - Intervalo entre realización de prueba índice y estándar de referencia
Riesgo de sesgo (preguntas de señalización)	Preguntas de señalización: - Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes? - Se evitó un diseño de casos y controles? - El estudio evitó	- Los resultados de la prueba índice fueron interpretados sin conocer los resultados del estándar de referencia? - Si se usa un umbral, este fue pre-	- Es el estándar de referencia probable a clasificar correctamente la condición objetivo? - Los resultados del estándar de referencia sin conocer los	- Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y el estándar de referencia? - Todos los pacientes reciben un estándar de referencia? - Todos los pacientes reciben el

Dominio	Selección del paciente	Prueba índice	Estándar de referencia	Flujo y tiempo
	exclusiones inapropiadas?	especificado?	resultados de la prueba índice?	mismo estándar de referencia? - Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis?
Riesgo de sesgo (alto, bajo, no es claro)	Podría la selección de pacientes haber introducido sesgo?	Podría la conducta o interpretación de la prueba índice haber introducido sesgo?	Podría la conducta o interpretación del estándar de referencia haber introducido sesgo?	Podría el flujo de pacientes haber introducido?
Preocupaciones sobre la aplicabilidad	Existen preocupaciones de que los pacientes incluidos no concuerdan con la preguntas de revisión?	Existen preocupaciones de que los pacientes incluidos no concuerdan con la preguntas de revisión?	Existen preocupaciones de que la condición objetivo definida por el estándar de referencia no concuerda con la pregunta de revisión?	

4.5 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Para cada prueba comercial o elaborada por autores se elaboró una tabla resumen con las principales características del estudio, la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva (LR+), razón de verosimilitud negativa (LR-), y el Diagnostic Odds Ratio (DOR). La Tabla 4 es un formato general de las mediciones consideradas para evaluar una prueba diagnóstica.

Tabla 4. Tabla 2x2 general en estudios de pruebas diagnósticas.

		Estándar de referencia		
		Positivos	Negativos	Total
Prueba índice	Positivos	a	b	a + b
	Negativos	c	d	c + d
	Total	a + c	b + d	a + b + c + d

La sensibilidad es la probabilidad de que la prueba índice sea positiva en un paciente enfermo, y se define como la proporción de los casos positivos

comunes de la prueba índice y el estándar de referencia, de los casos totales positivos del estándar de referencia ($SEN = a / a+c$) (35).

La especificidad es la probabilidad de que la prueba índice sea negativa en un paciente sano, y se define como la proporción de los casos negativos comunes de la prueba índice y el estándar de referencia, de los casos totales negativos del estándar de referencia ($ESP = d / b+d$) (35).

La razón de verosimilitud positiva ($LR+$) expresa cuantas veces más probable se daría un resultado positivo de la prueba índice en los enfermos comparado con los pacientes sanos, y se define como la razón entre la sensibilidad sobre la resta de uno (1) menos la especificidad (35):

$$LR+ = SEN / (1 - ESP) = a \times (b+d) / (b \times (a+c))$$

La razón de verosimilitud negativa ($LR-$) expresa cuantas veces menos probable se daría un resultado negativo de la prueba índice en los enfermos comparado con los pacientes sanos, y se define como la razón entre la resta de uno (1) menos sensibilidad sobre la especificidad (35):

$$LR- = (1 - SEN) / ESP = c \times (b+d) / (d \times (a+c))$$

El Diagnostic Odds Ratio (DOR) resume la validez diagnóstica de la prueba índice como un número que describe cuantas veces es más alta la ventaja de obtener un resultado positivo en un enfermo que una persona no enferma (35):

$$DOR = LR+ / LR- = SEN \times ESP / ((1 - SEN) \times (1 - ESP)) = (a \times d) / (b \times c)$$

Se realizó un meta-análisis de los estudios seleccionados, considerando solo las pruebas comerciales o elaboradas por autores para los cuales se tuviesen al menos cuatro publicaciones relacionadas con estas pruebas. Se estimaron las medidas resúmenes de los estudios incluidos (sensibilidad y especificidad) en vez de los efectos comunes, dado la alta heterogeneidad presente entre estudios de validez diagnóstica (35). Las estimaciones se realizarán por medio de un modelo de efectos aleatorios bivariado, que tiene dos niveles:

- En el primer nivel, se asume que la sensibilidad y la especificidad tienen distribución independiente binomial;
- En el segundo nivel se asume que las transformaciones logit de la sensibilidad y la especificidad son efectos aleatorios, que tienen una distribución normal conjunta; el interés es realizar las estimaciones de

las transformaciones logit de la sensibilidad y especificidad, de sus varianzas, y de la covarianza entre estas transformaciones.

Con estas estimaciones se realizó el forest plot para cada tipo de prueba (ELISA e inmunocromatográfica).

Para la estimación de las curvas ROC resumen (SROC) con fines exploratorios, se utilizó el modelo propuesto por Rutter and Gatsonis, que al igual que el modelo bivariado maneja dos niveles, con la diferencia que en el segundo nivel se asume que la curva ROC está determinada por parámetros de validez, asimetría y el umbral de positividad; se asume que la validez y el umbral de positividad son efectos aleatorios por lo que sus varianzas son estimadas por el modelo (35).

Análisis de heterogeneidad (subgrupos)

Se realizó inspección visual de los forest plots y de las SROC general y por análisis de subgrupos (tipo de prueba, prueba comercial, Continente del estudio, y calificación de QUADAS-2 sobre el riesgo y la aplicabilidad en la selección de pacientes, la prueba índice, el estándar de referencia, y el flujo de pacientes). Adicionalmente se revisaron las estimaciones de las varianzas de los logit de la sensibilidad y la especificidad para revisar si eran diferente a 0 (intervalo de confianza del 95%).

En el caso de características relacionadas con la sensibilidad, se caracterizaron los resultados para las pruebas incluidas en el meta-análisis de los serotipos y de el tipo de infección (primaria/secundaria) para los estudios que presentaban estos resultados. Debido a diferencias en la manera de presentar resultados para los días de los síntomas, y la severidad de la enfermedad, no se consideraron estos aspectos para los resultados. Se omiten las estimaciones promedio para características relacionadas con la sensibilidad, debido a que el modelo bivariado considera aspectos relacionados con la sensibilidad y especificidad conjunta (35).

Software

Para el resumen de la calificación de QUADAS-2 se utilizó el software Review Manager 5.3 (RevMan 5.3).

Para las estimaciones de la sensibilidad y especificidad, y la realización de gráficas Forest Plot y SROC, se utilizó el software Stata 14.0, comandos MIDAS y METANDI.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 se puede considerar la presente investigación "sin riesgo", pues no se obtuvieron datos directamente de pacientes o de sus historias clínicas sino que se revisaron estudios sobre hallazgos de laboratorio. Dada la intención de solicitar las bases de datos de estudios realizados sobre la validez de la detección de antígeno NS1 para diagnóstico de dengue, se mantuvo la confidencialidad de las bases de datos obtenidas en el estudio a través del uso de códigos en vez de los nombres de los participantes. Este estudio cuenta con la aprobación del comité de ética de la Universidad del Valle.

6. RESULTADOS

Los resultados se presentan según el esquema propuesto por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (37).

6.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda encontró 5.010 publicaciones, después de depurar duplicados. Después de revisar título/abstract, quedaron 123 publicaciones para revisión de texto completo. Se excluyeron 96 publicaciones, 35 de ellas por no reportar conjuntamente sensibilidad y especificidad, 22 por incorporar el antígeno NS1 dentro del estándar de referencia, 16 por un estándar de referencia diferente al planteado en el protocolo, en 10 estudios no se disponía de datos para elaborar la tabla 2x2, los 13 estudios restantes por diferentes causas. Finalmente, quedaron 29 publicaciones disponibles para análisis cualitativo/cuantitativo correspondientes a 26 estudios (Anexo Figura 4).

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los estudios incluidos se presentan en la Tabla 5. El resumen metodológico de cada estudio se presenta en el Anexo 1.

18 de los 26 estudios seleccionados (69,2%) se hicieron en Asia (5 en Malasia, 2 en Tailandia, 2 en Singapur, 2 en Vietnam, y 1 en otros países), 4 (15,4%) en Centroamérica y el Caribe (Puerto Rico, Martinica, Guyana Francesa, Guyana Francesa-Indias Francesas), y 4 (15,4%) en Suramérica (2 en Brasil, 1 en Venezuela, 1 en Colombia).

Los estudios fueron publicados a partir del año 2007. 15 de los 26 estudios evalúan más de una prueba (57,7%). 13 estudios evalúan pruebas ELISA, 5 estudios evalúan pruebas inmunocromatográficas, y 8 estudios evalúan pruebas de ambos tipos.

14 estudios (54%) tuvieron un diseño de casos y controles; generalmente se trataba de composición de muestras con fuentes diversas con las que se armaban los paneles de muestras, sin seguir una regla para asegurar la validez metodológica del estudio. 8 estudios (31%) recolectaron su información con base en un diseño transversal; los 4 (15%) estudios restantes consideraron muestras combinadas provenientes de casos-controles y estudios transversales. El porcentaje de enfermos en los paneles de muestra en los estudios seleccionados estuvo en el rango 21% – 91%

La prueba más utilizada en el estándar de referencia fue alguna prueba RT-PCR, seguidos de las pruebas IgM, aislamiento viral e IgG.

La prueba ELISA más frecuente fue Platelia Dengue NS1 - BioRad (16 estudios), seguida las pruebas Panbio Dengue Early ELISA de 1ª generación (7 estudios) y 2ª generación (5 estudios). La prueba inmunocromatográfica más frecuente fueron Dengue NS1 Ag Strip (11 estudios) que fue presentada para 15 minutos de medición después de la toma, 30 minutos, y sin tiempo especificado. (Anexo Tabla 6).

6.3 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS

La calificación individual del riesgo y la aplicabilidad de los estudios se presenta en la Figura 5.

Más de la mitad de los estudios tuvieron un riesgo bajo de sesgo respecto a la prueba índice y el estándar de referencia. Para el 96% y el 77% de los estudios, existe baja preocupación respecto a la aplicabilidad de la prueba índice y el estándar de referencia respectivamente (Figura 6).

Se evidenció un alto riesgo de sesgo relativo a la selección del paciente, que está relacionado con el diseño del estudio, dado que el 81 % de los estudios tuvieron riesgo alto/no claro de sesgo. El 42% de los estudios tiene una baja preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados de acuerdo a la selección de los pacientes realizada por los mismos.

El 42% de los estudios tiene bajo riesgo de sesgo en el flujo y tiempo de las pruebas índice y el estándar de referencia.

6.4 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Los resultados de las pruebas se presentan en la tabla 7 del anexo. Algunos de los estudios tienen una razón de verosimilitud positiva (LR+) y Diagnostic Odds Ratio con resultados indeterminados dado que su especificidad es del 100%, y esto llevaría a una división entre 0 para la estimación de estos indicadores.

Siete (5) de las 14 pruebas fueron consideradas para el meta-análisis dado que aparecían en al menos cuatro (4) estudios:

- Dengue NS1 AG Strip (sin tiempo especificado) (Inmunocromatográfica - BioRad).
- Dengue NS1 AG Strip (15 minutos) (Inmunocromatográfica - BioRad).
- Dengue NS1 AG Strip (30 minutos) (Inmunocromatográfica - BioRad).
- Dengue Early ELISA de primera generación (Panbio).
- Dengue Early ELISA de segunda generación (Panbio).
- Platelia Dengue NS1 AG (ELISA - BioRad).
- SD Dengue Duo (Inmunocromatográfica - Standar Diagnostics).

Las demás pruebas que no ingresaron al meta-análisis fueron:

- Dengue NS1 AG ELISA (Standard Diagnostics): aparece en dos estudios, con sensibilidades de 55,2% y 68,8%, y especificidades de 94,6% y 98,6% (38,39).
- ELISA elaborado por autores: en dos estudios los autores fabricaron su propio mecanismo para la detección del antígeno NS1, con sensibilidades del 76,5% y 93,8% y una especificidad del 100% en ambos estudios (40,41).
- Panbio dengue NS1 AG Strip (Panbio): aparece en un estudio, sensibilidad de 58,6%, especificidad del 93,1% (42).

6.5 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

La sensibilidad combinada puntual más alta entre las pruebas incluidas fue la de Platelia Dengue NS1 Ag (79%) (Anexo Tabla 8). En la tabla 9 del anexo, se encontró evidencia de heterogeneidad significativa en la sensibilidad de las pruebas (con resultados en el límite para Dengue NS1 Ag Strip-15 min. Y SD Dengue Duo) dado que las varianzas estimadas para el

logit de la sensibilidad fueron mayores a 0, recordando el número de estudios considerado para cada prueba.

La sensibilidad promedio fue mayor para la prueba Dengue Early ELISA de segunda generación que para la prueba de primera generación, aunque los intervalos de confianza se traslapan.

Las especificidades son aproximadas al 100%, el intervalo de confianza más amplio fue para la especificidad de Dengue Early ELISA 2nd Gen. Con excepción de Dengue NS1 Ag Strip sin tiempo y SD Dengue Duo , se encontró evidencia de heterogeneidad (Anexo Tabla 9).

Los forest plot y los SROC de cada una de las pruebas incluidas en el meta-análisis se presentan en el anexo (figuras Figura 7 y Figura 8).

Los Diagnostic Odds Ratio DOR más altos fueron para las pruebas ELISA Dengue Early ELISA 2nd Gen y Platelia Dengue NS1 Ag, seguidas para las pruebas inmunocromatográficas Dengue NS1 Ag Strip reportada sin tiempo de medición.

6.6 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

6.6.1 Tipo de prueba

Se realizaron las estimaciones promedio para el tipo de prueba (ELISA/Inmunocromatográfica) (Tabla 10). Las sensibilidades estimadas mediante el modelo bivariado para las pruebas incluidas en el meta-análisis fueron 75% (IC95% 68% - 81%) para pruebas ELISA y 67% (62% - 73%) para pruebas inmunocromatográficas. Las especificidades estimadas fueron 100% (IC95% 98% - 100%) para pruebas ELISA y 99% (98% - 100%) para pruebas inmunocromatográficas.

Los parámetros estimados por el modelo para las varianzas de las transformaciones logit de la sensibilidad y la especificidad dentro de cada tipo de pruebas fueron significativamente mayores que 0, lo que sugiere presencia de heterogeneidad en cada uno de las estimaciones diagnósticas de los tipos de prueba (Tabla 11). La heterogeneidad de las sensibilidades para cada tipo de prueba es reflejada en el rango de valores 34% - 94% para pruebas ELISA, y 47% - 90% para prueba inmunocromatográficas (Figura 9). El rango de variabilidad de las

especificidades es menor (ELISA 92% - 100%; Inmunocromatográficas 95% - 100%). Las curvas ROC estimadas para cada tipo de prueba se presentan en la Figura 10.

6.6.2 Continente

Las sensibilidades promedio y el rango estimadas para las pruebas ELISA por continente fueron: Asia 76% (34% - 94%), Centroamérica 74% (55% - 89%), Suramérica 75% (61% - 84%); para las pruebas inmunocromatográficas Stata no alcanzó estimaciones ni para Asia ni Centroamérica que tuvieron rango de 48% - 81% y 47% - 78% respectivamente; para Suramérica la estimación fue 71% y el rango de los estudios fue 51 - 90% (Figura 11).

6.6.3 Riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios

Selección de pacientes: La sensibilidad para las pruebas ELISA incluidas en el meta-análisis según su riesgo en la selección de pacientes fueron similares para el riesgo alto y riesgo no claro (80% y 74%); para riesgo bajo la estimación fue 65%. Para las pruebas inmunocromatográficas solo se alcanzaron las estimaciones por riesgo no claro (66%, rango 48% - 90%) (Figura 12). Respecto a la aplicabilidad de los resultados, para pruebas ELIS, la sensibilidad estimada fue mayor en pruebas con preocupación no clara de aplicabilidad comparada con los estudios que tuvieron baja preocupación (80% vs. 68%); en pruebas inmunocromatográficas solo se alcanzó la estimación para pruebas con preocupación no clara sobre la aplicabilidad (Figura 13).

Prueba índice: no se encuentran diferencias entre las sensibilidades estimadas por el modelo bivariado para los riesgos bajo y no claro en las pruebas ELISA (no se alcanzó estimación para los dos estudios con riesgo alto); para las pruebas inmunocromatográficas solo se alcanzaron estimaciones de sensibilidad y especificidad para el riesgo bajo, que fueron similares a las alcanzadas para las pruebas inmunocromatográficas en su conjunto (65% vs 67% sensibilidad; 99% vs 99% especificidad) (Figura 14). Todos los estudios incluidos en el meta-análisis fueron calificados como de baja preocupación sobre la concordancia entre la prueba índice y la pregunta de revisión por lo que no hay diferenciación con los resultados generales obtenidos (Figura 15).

Estándar de referencia: ninguno de los estudios incluidos en el meta-análisis fue calificado como de alto riesgo relacionado con el estándar de

referencia. Para las pruebas ELISA, las estimaciones obtenidas por el modelo bivariado para riesgo bajo y no claro fueron 71% y 82%, con intervalos de confianza que se traslapan entre ellos. Para las pruebas inmunocromatográficas se alcanzan las estimaciones para riesgo bajo y no claro 65% vs. 73%, cuyos intervalos de confianza se traslapan (Figura 16).

Dos pruebas incluidas en el meta-análisis tuvieron alta preocupación en la concordancia del estándar de referencia y la pregunta de la revisión. Las estimaciones de la sensibilidad proporcionadas para el modelo bivariado para los estudios con baja preocupación y preocupación no clara en las pruebas ELISA fueron similares (76% y 77% respectivamente). Solo se alcanzaron estimaciones por el modelo bivariado para las pruebas inmunocromatográficas para baja preocupación de aplicabilidad en estándar de referencia, valores similares al del conjunto de las pruebas inmunocromatográficas (Figura 17).

Flujo y tiempo: la sensibilidad estimada para las pruebas ELISA calificadas como de alto riesgo para el flujo y tiempo del estudio fue 83%, la estimada para estudios de pruebas ELISA con riesgo no claro para el flujo y tiempo no claro del estudio fue 76%, los intervalos de confianza de estas estimaciones se traslapan (Stata 14.0 no pudo alcanzar estimaciones para estudios con riesgo bajo), y la sensibilidad para pruebas con riesgo bajo de sesgo fue 69%. Para las pruebas inmunocromatográficas, Stata 14.0 alcanzó estimaciones para estudios con riesgo bajo y no claro respecto al flujo y tiempo (68% vs. 63%) estimaciones similares a la de la sensibilidad de las pruebas inmunocromatográficas en general (Figura 18).

6.6.4 Condiciones relacionadas con la sensibilidad

En los estudios que consideraron la severidad de la enfermedad no se encontró consistencia en la medición de la misma; la situación fue similar para la fase de la enfermedad (aguda o convaleciente).

Serotipos: Se realizó una colorimetría de acuerdo a los resultados de sensibilidad encontrados para los diferentes serotipos. En los estudios donde se tuvieron al menos dos serotipos identificados, siempre se tuvo información relacionada con sensibilidad de serotipo DENV-2, y en solo uno de ellos no se encontró información sobre el serotipo DENV-1. Los denominadores en su mayoría menores a 100, esto hace que las sensibilidades sean más sensibles a cambios por unidad en el numerador.

No se encontraron patrones de diferencias sistemáticas para las pruebas inmunocromatográficas (Tabla 12).

En las pruebas ELISA, en 14 comparaciones las sensibilidades puntuales fueron más altas para los casos de DENV-1 que para DENV-2, y en 12 de los casos la diferencia fue mayor de 5%. En 15 estudios la sensibilidad para los casos con DENV-1 fue mayor que la de los casos con DENV-3; solo en un estudio la sensibilidad para casos DENV-3 fue superior en más del 5% a la de DENV-1 (43). En dos estudios, la sensibilidad de pruebas Platelia Dengue NS1 Ag BioRad para casos de DENV-4 fue del 100%, en ambos casos los denominadores fueron menores de 10 casos.

Tipo de infección: en 15 de las 19 comparaciones realizadas en las sensibilidades de los tipos de infección primaria/secundaria, la sensibilidad para los casos de infecciones primarias fue 10% mayor a las sensibilidades de las infecciones secundarias (Tabla 13).

7. DISCUSIÓN

7.1 RESUMEN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES

7.1.1 Sobre la búsqueda

Las principales razones de exclusión de artículos de la revisión sistemática del listado de estudios que fueron potencialmente elegibles, fueron deficiencias en la calidad de publicación (no se reportaron tablas 2x2/no se reportaba sensibilidad y especificidad conjunta), y deficiencias en la validez metodológica (inclusión de alguna forma de detección de antígeno NS1, en el estándar de referencia). En el meta-análisis para determinar la validez diagnóstica de dos pruebas de antígeno NS1 de da Costa et al. (44), solo mencionan datos necesarios no proporcionados por los estudios, y la presentación de NS1 como parte de un kit de evaluación (junto a IgM/IgG), como las razones de exclusión de estudios, no mencionan la conformación del estándar de referencia como criterio de exclusión; este criterio si fue tomado en cuenta por Shan et al. (45).

7.1.2 Sobre la calificación de la evidencia

Selección de pacientes

Se puede asegurar la calidad respecto a la selección de los pacientes en menos de la cuarta parte de los estudios, lo cual es una amenaza a las conclusiones sobre las estimaciones obtenidas (se recuerda que en algunos estudios se evaluó más de una prueba de detección de antígeno) (17% (9/52) de las pruebas por estudio incluidas en la revisión sistemática fue de riesgo bajo relacionado con la selección de pacientes. El 60% de las pruebas incluidas en el meta-análisis tiene una preocupación no clara sobre la concordancia entre la selección de los pacientes y la pregunta del estudio; el 38% de los estudios incluidos en el meta-análisis tiene baja preocupación.

Da Costa et al (44), utilizaron la herramienta Quadas para calificar la calidad, y mencionan que más del 80% de los estudios incluidos por ellos tienen una selección de los estudios consideraron pacientes que son representativos de los que serán probablemente evaluados con la prueba en la práctica. Shan et al. (45) no presentaron resultados de calidad de los estudios.

Los resultados obtenidos para la calidad de los estudios relativa a la selección del paciente pueden reflejar el hecho que en 18 de los 26 estudios incluidos en la revisión sistemática se realizaron casos y controles o alguna combinación de este diseño con otro para la conformación del panel de las muestras, lo que podría llevar a una sobre-estimación de la validez diagnóstica (31), que no es considerada por Quadas-2 como una práctica recomendable.

Prueba índice

Se encontró un porcentaje mayor de estudios con bajo riesgo de sesgo y baja preocupación de calidad relativa a la prueba índice, que a la selección de pacientes. Da Costa et al (44) reportó con la evaluación de Quadas, un 60% de estudios con una suficiente descripción de la prueba índice y más del 60% de los estudios con una información no clara sobre el cegamiento al realizar las evaluaciones con la prueba índice.

Estándar de referencia

De manera similar al riesgo de sesgo en la prueba índice, un porcentaje importante de estudios fue calificado como riesgo bajo de sesgo relacionado con el estándar de referencia; en la misma comparación, el porcentaje de pruebas por estudio cuya preocupación sobre la concordancia entre la pregunta del estudio y el estándar de referencia no fue clara fue mayor al obtenido para las pruebas índice, con un porcentaje mayor al 60% de pruebas estudios con baja preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados. Da Costa et al. (44) reporta que más del 70% de los estudios tuvo una suficiente descripción del estándar de referencia) y también tuvieron un estándar de referencia capaz de clasificar un caso como dengue o no dengue.

Flujo y tiempo

De las pruebas por estudio incluidas al meta-análisis, la mayor parte (que fue menos de la mitad) fue calificada como de riesgo de sesgo no claro respecto al flujo y tiempo de los pacientes y las pruebas índice y de referencia, seguida por la calificación riesgo bajo y riesgo alto. Más del 80% de los estudios considerados por Da Costa et al (44) evaluaron al 100% de los pacientes con el estándar de referencia propuesto; aproximadamente un 60% de los estudios tuvo un intervalo de tiempo razonable entre la prueba índice y el estándar de referencia.

Resumen

El mayor porcentaje de pruebas incluidas en el meta-análisis por estudio con riesgo alto de sesgo se encontró en la selección de pacientes, seguido de la evaluación de flujo y tiempo; para ambos ítems solo se puede asegurar un bajo riesgo de sesgo en menos de la mitad de las pruebas por estudio, caso contrario al riesgo de sesgo de la prueba índice y el estándar de referencia en donde el 70% las pruebas incluidas en el meta-análisis fueron calificadas como bajo riesgo.

De igual manera, la calificación de la aplicabilidad de los resultados de la prueba índice para el 100% de las pruebas por estudios incluidas en el meta-análisis fue de baja preocupación; para el estándar de referencia fue superior al 70%; para la selección de pacientes el porcentaje de pruebas por estudio con baja preocupación para la aplicabilidad de los resultados cae a menos del 50%.

Los resultados indican que existen fuertes dudas sobre el sesgo y la aplicabilidad en un porcentaje importante de las pruebas por estudio incluidas en el meta-análisis en el diseño metodológico de los estudios y/o en la calidad de publicación del mismo (selección de los pacientes – flujo y tiempo), preocupación que disminuye para asuntos relacionados con la prueba índice y en menor medida al estándar de referencia.

7.1.3 Sobre el meta-análisis

Se consideraron 5 pruebas para el meta-análisis, dado que aparecían en 4 estudios o más: la prueba inmunocromatográfica Dengue NS1 Ag Strip, cuyos resultados se dividieron de acuerdo al tiempo de evaluación (15 minutos o 30 minutos después de la toma de la muestra, y sin tiempo especificado en el estudio); la prueba inmunocromatográfica SD Dengue Duo; la primera y la segunda generación de la prueba de Panbio Dengue Early ELISA; y la prueba ELISA Platelia Dengue NS1 Ag.

Se observó en los forests plot la homogeneidad existente entre los estudios respecto a la especificidad; esto indica que la detección de antígeno NS1 es una prueba con gran potencial respecto a minimizar los falsos positivos (especificidades estimadas del 99%-100%, Figura 7). Sin embargo se encontró una amplia variabilidad en las estimaciones de sensibilidad dentro de las mediciones de las pruebas e incluidas en el meta-análisis, lo que indica que dentro de una posible fuente de heterogeneidad (prueba

considerada), sigue existiendo heterogeneidad. Da Costa et al (44) encontraron en el meta-análisis realizado por una amplia dispersión en las sensibilidades estimadas por estudio (Platelia y PanBio), en un rango del 37% al 95%, recordando que no limitaron la selección de los estudios a algún estándar de referencia específico; de igual manera una homogeneidad aceptable en la especificidad con excepción de los resultados de un estudio brasileiro (44).

Se encuentra correlación positiva entre los logit de las sensibilidades de las pruebas Platelia Dengue NS1 Ag, Dengue NS1 Ag Strip y SD Dengue Duo (Tabla 9); considerando el número de estudios tenidos en cuenta, existe una fuerte heterogeneidad que obligaría a realizar un análisis de curva ROC y metarregresión para esta prueba; sin embargo se observa que las especificidades para los estudios que presentan esta prueba varía de 92% a 100%, y 14 de 16 estudios tienen una sensibilidad mayor igual al 98%; esto desestimuló el uso de las curvas ROC resumen, centrando el análisis en posibles factores que hacen la sensibilidad variable.

Platelia Dengue NS1 Ag obtuvo la estimación más alta de sensibilidad dentro de las pruebas (79%), y fue la prueba en la que más estudios apareció (16 estudios), el rango de las sensibilidades entre los estudios fue 44% a 94%. La prueba Dengue NS1 Ag Strip sin tiempo especificado tuvo una sensibilidad estimada por modelo bivariado casi 10 unidades porcentuales mayor que las pruebas con tiempos especificados (Figura 7). En un meta-análisis de estudios de detección de antígeno NS1 realizados en Asia ((45), se encontró que la sensibilidad estimada para Platelia fue 66,2% (IC 95% 64,1 – 68,2%). Da Costa et al (44) encontraron que la sensibilidad estimada para Platelia Dengue NS1 Ag fue 74% (IC 95% 63% - 82%), recordando que estos autores no mencionan haber filtrado los estudios de acuerdo a su estándar de referencia.

Se siguió el consejo de evitar comparaciones entre pruebas si no fueron evaluadas en la misma población (36). Por ello, y siguiendo el consejo de no mezclar estudios diferentes en su diseño publicado (35), se realizó el análisis de subgrupo.

7.1.4 Sobre el análisis de subgrupos

Tipo de prueba

Se observó heterogeneidad en las mediciones de sensibilidad de la detección de antígeno NS1 tanto en las pruebas ELISA como

inmunocromatográficas. La sensibilidad estimada para el conjunto de las pruebas ELISA e inmunocromatográficas fue 75% y 67% respectivamente, con intervalos de confianza traslapados pero que no contenían la sensibilidad estimada por la otra prueba. Se observa que la segunda generación de las pruebas Dengue Early ELISA tiene una sensibilidad estimada mayor que la de la primera generación aunque los rangos de sensibilidad para esta primera es más amplio (Figura 9).

A pesar de la heterogeneidad encontrada entre las sensibilidades estimadas en los estudios, parece existir una pequeña diferencia entre la sensibilidad de las pruebas ELISA explicada por la inclusión de la prueba Platelia Dengue NS1 Ag. No se observaron diferencias entre las especificidades para los tipos de prueba (100% ELISA, 99% inmunocromatográficas).

Shan et al. (45), encontraron una mayor sensibilidad para la prueba Dengue NS1 Ag Strip (inmunocromatográfica) (72,9%) comparada con la sensibilidad combinada de Platelia y Panbio (63,3%), con especificidades similares; este meta-análisis considero solo estudios asiáticos, y cambia la dirección de los resultados encontrados en esta investigación.

Continente

La sensibilidad estimada por el modelo bivariado para las pruebas ELISA fue mayor en Asia, que en Centroamérica y en Suramérica, con intervalos de confianza traslapados; las sensibilidades en los estudios realizados en Centroamérica y Suramérica fueron similares (74% vs. 74%) (Figura 11).

Para las pruebas inmunocromatográficas, Stata no alcanzó estimación de las sensibilidades por modelo bivariado. Los rangos de las sensibilidades por prueba-estudio (Figura 11).

Para ambas pruebas no se evidenció diferencia entre las especificidades por Continente.

Guzmán et al. (46), realizaron comparaciones de pruebas de detección de antígeno NS1 entre países; este estudio fue excluido de la revisión sistemática por no presentar la información suficiente para la elaboración de las tablas 2x2.

Calidad

En los meta-análisis encontrados en la literatura sobre la validez de la detección de antígeno NS1 en dengue, no se encontraron resultados de la validez asociados a la calificación de calidad de los estudios. Se encontró que la estimación puntual de la sensibilidad para pruebas ELISA con riesgo alto de sesgo en la selección de pacientes fue de 80% y la sensibilidad para estudios de bajo riesgo fue 65%; sin embargo los intervalos de confianza se traslapan y solo hubo cuatro estudios que presentaron pruebas ELISA con bajo riesgo de sesgo para la selección de paciente.

En este estudio, las estimaciones realizadas por Stata 14.0 cuando fueron posibles para las combinaciones de tipo de prueba y cada uno de los valores posibles de los ítems de calidad, no difirieron (intervalos de confianza del 95%) de la estimación general, lo que indica que con los estudios incluidos en el meta-análisis no se evidenció la relación de la validez diagnóstica de NS1 por tipo de prueba (ELISA/Inmunocromatográfica) y características de calidad de los estudios, medidas por la herramienta Quadas-2 (31).

Serotipo

Se observó una posible diferencia entre las sensibilidades encontradas para DENV-1 para las pruebas por estudio relacionadas con Platelia Dengue NS1 AG; este patrón de una mayor sensibilidad fue mencionado de igual manera por Shan et al. (45), quienes encontraron un patrón diferente para la relación de la validez de Dengue NS1 Ag Strip y los serotipos (mayor sensibilidad para casos con DENV-3); se debe anotar que Shan et al (45) presentaron estimaciones promedio para la sensibilidad. Da Costa et al (44) encontraron una sensibilidad estimada mayor para la prueba Platelia Dengue NS1 Ag en casos de DENV-1, seguido de casos de DENV-3. Se recuerda que el serotipo puede estar relacionado con la historia de la enfermedad en las diferentes regiones geográficas, historia relativa al endemismo del dengue en la región y los serotipos que han aparecido en brotes anteriores si han aparecido. La validez diagnóstica podría variar de acuerdo al genotipo, dados algunos hallazgos mencionados por Halstead (2007) respecto a la virulencia de los genotipos americano y asiático del serotipo de Dengue 2 (DENV-2) (5).

Tipo de infección

Se encontró que en las infecciones primarias fue más sensible la detección de antígeno, que en las infecciones secundarias, dentro de los estudios que realizaron esas comparaciones, conclusión similar a las encontradas por Shan et al (45) y por Da Costa et al (44), este último para dos pruebas ELISA.

Días de enfermedad y severidad de la infección

No se encontró una medición estándar entre los estudios que consideraron estos factores, lo que no permitió analizar la diferenciación entre las mediciones de sensibilidad en los mismos.

7.2 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LA REVISIÓN

La principal fortaleza de la revisión fue el estricto cumplimiento de la metodología propuesta por Cochrane para la realización de revisiones sistemáticas para validez diagnóstica (31,32,35,36), en especial en la búsqueda de estudios.

Las limitaciones del estudio fueron:

- La calidad general de los estudios encontrados, especialmente respecto a la selección de paciente, y al flujo y tiempo del estudio. Se debe anotar que esta calidad puede estar relacionada con la metodología del estudio, o la información publicada sobre el mismo.
- Los estudios excluidos por la calidad de publicación.
- El número de estudios incluidos en el meta-análisis, que al ser subdivididos en el análisis por subgrupos, no permitía que el Software Stata 14.0 realizara las estimaciones, y que impide la realización de cualquier modelo de meta-regresión.
- La amplia variabilidad encontrada para las estimaciones de sensibilidad en las pruebas de detección de antígeno.
- No se encontró metodología para el análisis de datos de una sola de las medidas de interés diagnóstico (sensibilidad/especificidad) en un meta-análisis de evaluación de validez de pruebas diagnósticas.
- La comparación de las pruebas no se realiza en todos los estudios, lo que sugiere cautela al momento de realizar comparaciones entre las pruebas (36)

7.3 APLICABILIDAD DE LOS HALLAZGOS A LA PREGUNTA DE LA REVISIÓN

Se concluye que la detección de antígeno NS1 para dengue es una prueba de alta especificidad sin importar el método de la misma (ELISA/Inmunocromatográfica).

Respecto a la sensibilidad, se encontró una amplia variabilidad en los rangos de las pruebas incluidas en el meta-análisis. No se encontró relaciones marcadas con el continente, el tipo de la prueba, y las características de calidad, se desconoce si esto es debido al número de pruebas por estudio incluidas en el meta-análisis. A pesar que había un número mayor de enfermos que de no enfermos en casi todos los estudios, los intervalos de confianza de las sensibilidades fueron muy amplios, lo que sugiere una fuerte heterogeneidad debida a causa o causas hasta el momento no consideradas (36).

La prueba que parece mostrar mejores resultados combinados para la sensibilidad es Platelia Dengue NS1 Ag. Sin embargo dentro de los resultados también se encuentra un amplio rango de resultados individuales por estudio.

Se encontró evidencia de la sensibilidad mayor encontrada para la detección de antígeno NS1 en infecciones primarias comparada con la sensibilidad en infecciones secundarias, lo que sugiere que por si sola no es una prueba recomendable para detección temprana en escenarios geográficos endémicos.

7.4 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

La detección de antígeno NS1 es una prueba altamente específica, es decir es una prueba confirmatoria de casos de dengue. Sin embargo su amplia variabilidad en las sensibilidades encontradas en la evaluación de la evidencia, y su disminución de la sensibilidad en infecciones secundarias, respalda las conclusiones halladas sobre la combinación de estrategias de costo menor al RT-PCR (en fase aguda): a la evaluación de los pacientes por NS1 se debería adicionar el IgM/IgG para aumentar la sensibilidad de

las pruebas , (ya existen mecanismos para realizar esta evaluación (SD Dengue Duo)), así como el diagnóstico clínico, para así reducir el impacto de los falsos negativos (47).

Se debe tomar en cuenta las calificaciones de calidad de la evidencia recolectada, menos del 50% de los estudios incluidos tienen un riesgo de sesgo no claro respecto a la selección de pacientes y al flujo y tiempo del estudio. Sin embargo, se desconoce si por el número de estudios analizados, no se encuentran diferencias entre las sensibilidades de las pruebas ELISA e inmunocromatográficas incluidas, de acuerdo a las calificaciones de calidad realizadas.

7.5 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Se debe pensar en comparación de diferentes metodologías diagnósticas (no solamente detección de antígeno NS1) en mismos grupos de pacientes, en período agudo de la enfermedad, considerando distintos lugares para poder establecer relaciones entre factores de interés y la validez diagnóstica de las pruebas. La selección de pacientes debería llevarse por un diseño transversal (31) y que sea representativo del escenario a aplicar en la prueba.

Aunque algunos autores han sugerido que la propuesta de la iniciativa STARD (48) no afectó el número de investigaciones publicadas con deficiente calidad de publicación (49), las diferentes revistas indexadas deberían ser más exigentes en la información proporcionada por los autores de estos estudios.

Se deben proponer líneas de investigación que establezcan con claridad los factores y la combinación de los mismos, relacionados con los cambios en la validez diagnóstica de las pruebas rápidas para detección de dengue; en el caso específico de la detección de antígeno NS1, hay evidencia de las diferencias en la sensibilidad entre casos primarios y secundarios de dengue. Para el caso de serotipo, la investigación tendría que controlar tipo de infección y endemismo de la región.

8. CONCLUSIONES

8.1 CONCLUSIÓN 1: VALIDEZ DIAGNÓSTICA PARA PRUEBAS ELISA

Tres pruebas ELISA fueron incluidas en el meta-análisis: Platelia Dengue NS1 AG y la primera y la segunda generación de la prueba Dengue Early ELISA. La sensibilidad estimada en el meta-análisis para las pruebas ELISA fue 75%; el intervalo de confianza del 95% de la estimación fue 68% - 81%; las sensibilidades de los estudios incluidos en el meta-análisis estuvieron en el rango 56%- 94%.

La especificidad estimada en el meta-análisis para las pruebas ELISA fue 100%; el intervalo de confianza del 95% de la estimación fue 89% - 100%; las especificidades de los estudios incluidos en el meta-análisis estuvieron en el rango 92%- 100%.

8.2 CONCLUSIÓN 2: VALIDEZ DIAGNÓSTICA PARA PRUEBAS INMUNOCROMATOGRÁFICAS

Se consideraron dos pruebas inmunocromatográficas en el meta-análisis: la prueba Dengue NS1 AG Strip con tres valores de tiempo de medición: sin tiempo especificado, y 15 y 30 minutos; y la prueba SD Dengue Duo.

La sensibilidad estimada en el meta-análisis para las pruebas inmunocromatográficas fue 67%; el intervalo de confianza del 95% de la estimación fue 62% - 73%; las sensibilidades de los estudios incluidos en el meta-análisis estuvieron en el rango 47%- 90%.

La especificidad estimada en el meta-análisis para las pruebas inmunocromatográficas fue 99%; el intervalo de confianza del 95% de la estimación fue 98% - 100%; las especificidades de los estudios incluidos en el meta-análisis estuvieron en el rango 95%- 100%.

8.3 CONCLUSIÓN 3: CALIDAD DE LA EVIDENCIA EN ESTUDIOS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO NS1 EN DENGUE

8.3.1 Selección de pacientes

El 19% de los estudios fue calificado como de bajo riesgo de sesgo relacionado con la selección de pacientes; el 27% de los estudios fue

calificado como alto riesgo, y el 54% de los estudios fue calificado como riesgo no claro. El 42% de los estudios fue calificado como de baja preocupación en la aplicabilidad de los resultados de acuerdo a la selección de pacientes; el 4% de los estudios fue calificado de alta preocupación, y el 54% de los estudios fue calificado como de preocupación no clara.

8.3.2 Prueba índice

El 65% de los estudios fue calificado como de bajo riesgo de sesgo relacionado con la prueba índice; el 8% de los estudios fue calificado como alto riesgo, y el 27% de los estudios fue calificado como riesgo no claro. El 96% de los estudios fue calificado como de baja preocupación en la aplicabilidad de los resultados de acuerdo a la prueba índice; el 4% restante de los estudios fue calificado como de preocupación no clara.

8.3.3 Estándar de referencia

El 65% de los estudios fue calificado como de bajo riesgo de sesgo relacionado con el estándar de referencia; el 35% restante de los estudios fue calificado como riesgo no claro. El 77% de los estudios fue calificado como de baja preocupación en la aplicabilidad de los resultados de acuerdo al estándar de referencia; el 4% de los estudios fue calificado de alta preocupación, y el 19% de los estudios fue calificado como de preocupación no clara.

8.3.4 Flujo y tiempo

El 35% de los estudios fue calificado como de bajo riesgo de sesgo relacionado con el flujo y tiempo; el 23% de los estudios fue calificado como alto riesgo, y el 42% de los estudios fue calificado como riesgo no claro.

8.4 CONCLUSIÓN 4: VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO NS1 EN DENGUE EN SUBGRUPOS

8.4.1 Continente

La heterogeneidad de las sensibilidades por tipo de prueba en cada continente fue similar a la de las sensibilidades por tipo de prueba. Las estimaciones de las sensibilidades por el modelo bivariado para tipo de prueba-continente fueron cercanas a la sensibilidad por tipo de prueba, y

este valor se encontró dentro de los intervalos de confianza al 95% (Stata 14.0 no pudo realizar estimación para pruebas inmunocromatográficas en Centroamérica y Caribe) (Figura 11). No hubo diferencias en las especificidades por continente en cada tipo de prueba.

8.4.2 Calidad

Con base en los intervalos de confianza del 95% obtenidos para las estimaciones alcanzadas en Stata 14.0 para las sensibilidades y especificidades (algunas estimaciones no se alcanzaron debido a número de estudios menor a 4, a falta de convergencia del modelo, o a que no se presentaron estudios con determinadas calificaciones en los ítems de calidad), no se observó evidencia de que alguna característica de riesgo de sesgo y/o aplicabilidad estuviera relacionada con estimaciones diferenciales de sensibilidad y especificidad respecto a la medición general (Figura 12, Figura 13, Figura 14, Figura 15, Figura 16, Figura 17 y Figura 18).

8.4.3 Serotipo

En los estudios donde se compararon estimaciones para distintos serotipos, no hubo un patrón identificado que estableciera diferencias sistemáticas para las sensibilidades por serotipo. En las sensibilidades por serotipo de la prueba Platelia Dengue NS1 AG, en siete de los 10 estudios donde compararon sensibilidades por serotipo, estas fueron mayores (estimación puntual) para los casos con DENV-1 (Tabla 12).

8.4.4 Tipo de infección

En ocho 13 de 19 estudios que compararon la sensibilidad de la detección de antígeno NS1 entre casos con dengue primario y secundario, se encontró que la sensibilidad para los casos primarios era significativamente superior (intervalos de confianza del 95%) a la sensibilidad alcanzada para casos secundarios. En los restantes seis estudios, las estimaciones puntuales de la sensibilidad del antígeno NS1 fueron superiores para casos primarios.

9. RECOMENDACIONES

- Aumentar el número de estudios transversales sobre la validez de la detección del antígeno NS1, para una misma prueba a evaluar. Los estudios de casos y controles sobreestiman la validez diagnóstica, y pueden no lograr la representatividad de la población donde se desee establecer la prueba diagnóstica.
- Alentar el número de estudios multicéntricos transversales para evaluar la validez diagnóstica de la detección de antígeno NS1 en dengue, con el fin de considerar varios serotipos y caracterización de genotipos, tipos de infecciones y la severidad de la enfermedad, y realizar comparaciones que sean evidencia fuerte para los factores que influyen en la validez diagnóstica. En este sentido hay que decir que en la revisión de la literatura se encontró un estudio (46) pero este fue descartado debido a que con la información no se podía realizar la tabla 2x2 necesaria para incluir en el meta-análisis.
- Realizar investigaciones sobre métodos de evaluación de factores en los meta-análisis que solo se relacionen con una de las dos medidas de validez. En el estudio actual, hubo interés de hacer estimaciones sobre la sensibilidades diferenciadas para serotipo y por tipo de infección; sin embargo en la metodología revisada (35) ni en los comandos de Stata 14.0 utilizados (MIDAS y METANDI) se encontraron opciones para realizar estos análisis.
- Para publicar estudios relacionados con validez diagnósticas, las revistas indexadas deben ser exigentes con el uso de normas dirigidas a la calidad de las publicaciones de estudios de validez diagnóstica, como las normas STARD (48).
- Siguiendo la recomendación de algunos autores, se recomienda considerar el uso de la prueba NS1 en la detección temprana de dengue en un algoritmo que considera las pruebas IgM/IgG y la evaluación clínica del paciente. Esto para clasificación de casos en la práctica clínica y en investigaciones epidemiológicas y de salud pública.

10. REFERENCIAS

1. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. 2009. 147 p.
2. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(2):200–7.
3. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedad - Dengue. 2014; Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos SIVIGILA/PRO Dengue.pdf>
4. Ministerio de salud A. Enfermedades infecciosas. Dengue. Diagnóstico de dengue. Guía para el equipo de salud. [Internet]. Ministerio de salud, Argentina. 2013. 56 p. Available from: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>
5. Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007;370(9599):1644–52.
6. TDR y WHO. Dengue diagnostics : proceedings of an international workshop [Internet]. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. 2004. 96 p. Available from: http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue_diagnostics.pdf
7. Blacksell SD, Doust JA, Newton PN, Peacock SJ, Day NPJ, Dondorp AM. 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. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(8):775–84.
8. Huhtamo E, Hasu E, Uzcátegui NY, Erra E, Nikkari S, Kantele A, et al. Early diagnosis of dengue in travelers: Comparison of a novel real-time RT-PCR, NS1 antigen detection and serology. *J Clin Virol.* 2010;47(1):49–53.
9. Pok KY, Lai YL, Sng J NL. Evaluation of Nonstructural 1 Antigen Assays for the Diagnosis and Surveillance of Dengue in Singapore. 2010;10(10).
10. Hang VT, Nguyet NM, Trung DT, Tricou V, Yoksan S, Dung NM, et al. Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(1):1–7.

11. Ramirez AH, Moros Z, Comach G, Zambrano J, Bravo L, Pinto B, et al. Evaluation of dengue NS1 antigen detection tests with acute sera from patients infected with dengue virus in Venezuela. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;65(3):247–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.07.022>
12. Zainah S, Wahab AHA, Mariam M, Fauziah MK, Khairul AH, Roslina I, et al. Performance of a commercial rapid dengue NS1 antigen immunochromatography test with reference to dengue NS1 antigen-capture ELISA. *J Virol Methods*. 2009;155(2):157–60.
13. Chaiyaratana W, Chuansumrit A, Pongthanapisith V, Tangnararatchakit K, Lertwongrath S, Yoksan S. Evaluation of dengue nonstructural protein 1 antigen strip for the rapid diagnosis of patients with dengue infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009;64(1):83–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.004>
14. Qiu L-W, Di B, Wen K, Wang X, Liang W, Wang Y, et al. Development of an antigen capture immunoassay based on monoclonal antibodies specific for dengue virus serotype 2 nonstructural protein 1 for early and rapid identification of dengue virus serotype 2 infections. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2009;16(1):88–95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2620663&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Lapphra K, Sangcharaswichai A, Chokephaibulkit K, Tiengrim S, Piriyaakarnsakul W, Chakorn T, et al. Evaluation of an NS1 antigen detection for diagnosis of acute dengue infection in patients with acute febrile illness. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60(4):387–91.
16. Bessoff K, Delorey M, Sun W, Hunsperger E. Comparison of two commercially available dengue virus (DENV) NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assays using a single clinical sample for diagnosis of acute DENV infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(10):1513–8.
17. Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, et al. Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(8).
18. Blacksell SD, Mammen MP, Thongpaseuth S, Gibbons R V., Jarman RG, Jenjaroen K, et al. Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60(1):43–9.

19. Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, Wahab AHA, Chem YK, Mohamad M, et al. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J*. 2007;48(7):669–73.
20. Kumarasamy V, Wahab AHA, Chua SK, Hassan Z, Chem YK, Mohamad M, et al. Evaluation of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for laboratory diagnosis of acute dengue virus infection. *J Virol Methods*. 2007;140(1-2):75–9.
21. Dussart P, Labeau B, Lagathu G, Louis P, Nunes MRT, Rodrigues SG, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(11):1185–9.
22. Xu H, Di B, Pan YX, Qiu LW, Wang Y Di, Hao W, et al. Serotype 1-specific monoclonal antibody-based antigen capture immunoassay for detection of circulating nonstructural protein NS1: Implications for early diagnosis and serotyping of dengue virus infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2872–8.
23. Esler D. Dengue. Clinical and public health ramifications. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2009;58(11):876–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034713>
24. Ministerio Salud Pública Cuba. Situación Epidemiológica Internacional. 2009;(315):1–21.
25. Padilla JC, Rojas DP, Sáenz-Gómez R. Dengue en Colombia: Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. 2012.
26. INDRE - México. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de dengue por laboratorio. 2015. 1-84 p.
27. CIDEIM G del V del C. Fundamentos de dengue para personal en salud [Presentación en Flash].
28. PDVI. Diagnóstico del dengue: Recomendaciones de los consejos de Asia-Pacífico y las Américas para la prevención del dengue [Internet]. [cited 2009 Nov 25]. Available from: http://www.pdvi.org/email_news/pdf/Recomendaciones_Diagnostico_Del_Dengue_en_Espanol.pdf
29. Guzmán M-G, Vázquez S. Apuntes sobre el diagnóstico de laboratorio del virus dengue. *Rev Cubana Med Trop*. 2002;54(3):180–8.
30. McBride WJH. Evaluation of dengue NS1 test kits for the diagnosis of dengue fever. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;64(1):31–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.002>

31. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallet S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):529–36.
32. Smidt N, Deeks J, Moore T. Chapter 4: Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 100* [Internet]. 2013. p. 1–15. Available from: http://methods.cochrane.org/sdt/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/uploads/Ch04_Sep2013.pdf
33. Bossuyt P, Leeflang M. Chapter 6: Developing criteria for including studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 04*. 2008.
34. De-Vet H, Eisinga A, Riphagen I, Aertgeerts B, Pewsner D. Chapter 7: Searching for studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 04*. The Cochrane Collaboration; 2008. p. 137–8.
35. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10 Analysing and Presenting Results. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 10*. The Cochrane Collaboration; 2010. p. 1–61.
36. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. Chapter 11 Interpreting results and drawing conclusions. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 09* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2013. p. 31. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>.
37. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
38. Blacksell SD, Jarman RG, Gibbons R V., Tanganuchitcharnchai A, Mammen MP, Nisalak A, et al. Comparison of seven commercial antigen and antibody enzyme-linked immunosorbent assays for detection of acute dengue infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(5):804–10.
39. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, Villar LA, Parra B. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virol J* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2010;7(1):361. Available from: <http://www.virologyj.com/content/7/1/361>
40. Ding X, Hu D, Chen Y, Di B, Jin G, Pan Y, et al. Full serotype- and group-specific NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assay for rapid

differential diagnosis of dengue virus infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):430–4.

41. Puttikhunt C, Prommool T, U-thainual N, Ong-ajchaowlerd P, Yoosook K, Tawilert C, et al. The development of a novel serotyping-NS1-ELISA to identify serotypes of dengue virus. *J Clin Virol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;50(4):314–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.01.001>
42. Blacksell SD, Jarman RG, Bailey MS, Tanganuchitcharnchai A, Jenjaroen K, Gibbons R V., et al. Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: The need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(12):2095–101.
43. Sekaran SD, Ew CL, Subramaniam G, Kanthesh BM. Sensitivity of dengue virus NS-1 detection in primary and secondary infections. *African J Microbiol Res* [Internet]. 2009;3(3):105–10. Available from: <Go to ISI>://WOS:000270220300005
44. 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).
45. 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* [Internet]. BMC Infectious Diseases; 2015;15(1c):360. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4545931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, Hang VTT, Sekaran SD, Kroeger A, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):2–11.
47. Andries AC, Duong V, Ngan C, Ong S, Huy R, Sroin KK, et al. Field Evaluation and Impact on Clinical Management of a Rapid Diagnostic Kit That Detects Dengue NS1, IgM and IgG. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12).
48. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis C a, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Toward Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(1):18–22.
49. Wilczynski NL. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies: no change since STARD statement publication--before-and-after study.

Radiology [Internet]. 2008;248(3):817–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2657849&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

50. Combet E, Cesaire R. Évaluation de la détection de l'antigène NS1 dans le diagnostic biologique précoce de la dengue. Université de Rennes 1; 2008.
51. Najjioullah F, Combet E, Paturel L, Martial J, Koulmann L, Thomas L, et al. Prospective evaluation of nonstructural 1 enzyme-linked immunosorbent assay and rapid immunochromatographic tests to detect dengue virus in patients with acute febrile illness. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;69(2):172–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.09.021>
52. Lima M da RQ, Nogueira RMR, Schatzmayr HG, dos Santos FB. Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of Dengue in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(7):1–8.
53. Lima MDRQ, Nogueira RMR, De Filippis AMB, Dos Santos FB. Improvement of the Panbio Dengue NS1 Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: comparison of two tests generations. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;
54. Lima MDRQ, Nogueira RMR, De Filippis AMB, Dos Santos FB. Comparison of two generations of the panbio dengue NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(6):1031–3.
55. Sekaran SD, Lan EC, Mahesawarappa KB, Appanna R, Subramaniam G. Evaluation of a Dengue NS1 capture ELISA assay for the rapid detection of Dengue. *J Infect Dev Ctries*. 2007;1(2):182–8.
56. Tricou V, Vu HTT, Quynh NVN, Nguyen CV V, Tran HT, Farrar J, et al. Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010;10:142. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77952735699&partnerID=tZOtx3y1>
57. Tricou V. Etude comparative de deux tests de détection rapide de la protéine NS1 pour le diagnostic de la dengue. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1; 2010.
58. Chuansumrit A, Chaiyaratana W, Tangnararatchakit K, Yoksan S, Flamand M, Sakuntabhai A. Dengue nonstructural protein 1 antigen in the urine as a rapid and convenient diagnostic test during the febrile stage in patients with dengue infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*

[Internet]. Elsevier Inc.; 2011;71(4):467–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.08.020>

59. Moi ML, Omatsu T, Tajima S, Lim CK, Kotaki A, Ikeda M, et al. Detection of dengue virus nonstructural protein 1 (NS1) by using ELISA as a useful laboratory diagnostic method for dengue virus infection of international travelers. *J Travel Med*. 2013;20(3):185–93.
60. Wang SM, Sekaran SD. Early diagnosis of dengue infection using a commercial dengue duo rapid test kit for the detection of NS1, IGM, and IGG. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(3):690–5.
61. Chaterji S, Allen JC, Chow A, Leo YS, Ooi EE. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):224–8.
62. Kassim FM, Izati MN, TgRogayah T, Apandi YM, Saat Z. Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(3):562–9.

11. TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 5. Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Prueba	Tipo	Diseño	Personas	% enfermos	Estándar de referencia
Kumarasamy V et al. (2007) (20)	Malasia (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Transversal – Casos y controles	567	38%	AV; RT-PCR
Combet E et al. (2008) (50); Najjioullah F et al. (2011) (51)	Martinica (C.A. y Caribe)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Transversal	537	49%	RT-PCR
		Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min	Inmun.				
Lima Mda R et al. (2010) (52)	Brasil (Suramérica)	Dengue Early ELISA 1st Gen – Panbio	ELISA	Transversal – Casos y controles	450	49%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA-Secundaria
		Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA				
		Dengue NS1 AG Strip – BioRad	Inmun.				
Lima Mda R et al: (2011) – A (53); (2011)-B (54)	Brasil (Suramérica)	Dengue Early ELISA 2nd Gen. - Panbio	ELISA	Transversal – Casos y controles	450	49%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA-Secundaria
Sekaran SD et al. (2007) (55)	Malasia (Asia)	Panbio Dengue NS1 Antigen Capture ELISA	ELISA	Casos y controles	92	72%	AV; RT-PCR Tiempo Real; IgM-ELISA; IH
Sekaran SD et al. (2009) (43)	Malasia (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Casos y controles	92	72%	RT-PCR Tiempo Real; IgM-ELISA; IH
Tricou V et al. (2010) (56); Tricou V (2010) (57)	Vietnam (Asia)	Dengue NS1 AG Strip – BioRad	Inmun.	Transversal	292	84%	RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA
		SD Dengue Duo	Inmun.				
Blacksell SD et al. (2012) (38)	Tailandia-Sri Lanka (Asia)	Dengue Early ELISA 2nd Gen. - Panbio	ELISA	Casos y controles	387	62%	RT-PCR (serotipo); IgM-ELISA-Sueros pareados; IgG-ELISA-Sueros pareados
		Dengue NS1 AG ELISA - S.D.	ELISA				
		Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA				
Osorio L et al. (2010) (39)	Colombia (Suramérica)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Casos y controles	303	70%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA-Sueros pareados; IgG-Dengue Duo; IH
		Dengue Early ELISA 2nd Gen - Panbio	ELISA		310	70%	
		Dengue NS1 AG ELISA - S.D.	ELISA				
		SD Dengue Duo	Inmun.		147	71%	
		Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min	Inmun.				
		Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min	Inmun.				
Bessoff K et al. (2008) (16)	Puerto Rico (C.A. y Caribe)	Dengue Early ELISA 1st Gen – Panbio	ELISA	Casos y controles	253	82%	AV; RT-PCR Tiempo Real; IgM-ELISA; IgG-ELISA-Secundaria
		Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA				
Chuansumrit A et al. (2011) (58)	Bangladesh (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Transversal	85	65%	AV; IgM-ELISA-Sueros pareados; IgG-ELISA-Sueros pareados
		Dengue NS1 AG Strip – BioRad	Inmun.				
Moi ML et al. (2013) (59)	Japón (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Transversal	484	69%	RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA

Estudio	País	Prueba	Tipo	Diseño	Personas	% enfermos	Estándar de referencia
		Dengue Early ELISA 1st Gen – Panbio	ELISA		223	89%	
Hang VT et al. (2009) (10)	Vietnam (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Casos y controles	138	91%	RT-PCR Tiempo Real; IgM-ELISA-Sueros pareados; IgG-ELISA-Sueros pareados
		Dengue NS1 AG Strip – BioRad	Inmun.				
Wang SM et al. (2010) (60)	Malasia (Asia)	SD Dengue Duo	Inmun.	Casos y controles	265	70%	AV; RT-PCR Tiempo Real; IgM-ELISA-Sueros pareados; IH
Dussart P et al. (2006) (21)	Guyana Francesa, Indias Francesas Occidentales (C.A. y Caribe)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Casos y controles	309	77%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA-Sueros pareados
Lapphra K et al. (2008) (15)	Tailandia (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Transversal	235	73%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA-Sueros pareados; IgG-ELISA-Sueros pareados
Ramírez AH et al. (2009) (11)	Venezuela (Suramérica)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Casos y controles	147	59%	AV; RT-PCR; IgM-Dengue Duo; IgG-ELISA
		Dengue Early ELISA 1st Gen – Panbio	ELISA				
		Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min	Inmun.				
Pok KY et al. (2010) (9)	Singapur (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA	Casos y controles	209	52%	RT-PCR Tiempo Real; IgM-Dengue Duo-ELISA; IgG-Dengue Duo-ELISA
		Dengue Early ELISA 2nd Gen – Panbio	ELISA				
		Dengue NS1 AG Strip – BioRad	Inmun.				
Blacksell SD et al. (2011) (42)	Sri Lanka (Asia)	SD Dengue Duo	Inmun.	Transversal	259	38%	RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA
		Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min	Inmun.				
		Panbio dengue NS1 antigen strip	Inmun.				
Chaterji S et al. (2011) (61)	Singapur (Asia)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min	Inmun.	Casos y controles	354	44%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA
		Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min	Inmun.				
Blacksell SD et al. (2008) (18)	Laos (Asia)	Dengue Early ELISA 1st Gen	ELISA	Transversal	184	41%	RT-PCR (serotipo); IgM-ELISA-Sueros pareados; IgG-ELISA-Sueros pareados
Dussart P et al. (2008) (17)	Guyana Francesa (C.A. y Caribe)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min	Inmun.	Casos y controles	320	85%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA; ELISA Indirecto
		Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min	Inmun.				
		Dengue Early ELISA 1st Gen – Panbio	ELISA				
		Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	ELISA				

Estudio	País	Prueba	Tipo	Diseño	Personas	% enfermos	Estándar de referencia
Andries AC et al. (2012) (47)	Camboya (Asia)	SD Dengue Duo	Inmun.	Transversal – Casos y controles	286	58%	AV; RT-PCR Tiempo Real; IgM-ELISA-Sueros pareados; IH-Sueros pareados
Ding X et al. (2011) (40)	China (Asia)	ELISA Elaborado por autores-Dengue específico	ELISA	Casos y controles	766	21%	AV; RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA
		Dengue Early ELISA 2nd Gen – Panbio	ELISA		489	37%	
Puttikhunt C et al. (2011) (41)	Tailandia (Asia)	ELISA Elaborado por autores-Dengue específico	ELISA	Casos y controles	175	49%	RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA
Kassim FM et al. (2011) (62)	Malasia (Asia)	Platelia Dengue NS1 AG	ELISA	Transversal	208	66%	RT-PCR; IgM-ELISA; IgG-ELISA

C.A.: Centro América; AV: Aislamiento Viral; IH: Inhibición Hemaglutinación; Inmun.: Inmunocromática; S.D.: Standard Diagnostics

Tabla 6. Pruebas consideradas en los estudios incluidos

Tipo	Prueba	Fabricante	Estudios
ELISA	Platelia Dengue NS1 AG	BioRad	16
	Dengue Early ELISA 1st Gen.	Panbio	7
	Dengue Early ELISA 2nd Gen.	Panbio	5
	ELISA Elaborado por autores	Desarrollo de autores	2
	Dengue NS1 AG ELISA	Standard Diagnostics	2
Inmuno-cromatográfica	Dengue NS1 AG Strip (sin especificación de tiempo, 15 minutos, y 30 minutos)	BioRad	11
	SD Dengue Duo	Standard Diagnostics	5
	Panbio dengue NS1 antigen strip	Panbio	1

Tabla 7. Resumen resultados validez de las pruebas por estudio.

Prueba	Estudios	Total pacientes	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	DOR
Dengue Early ELISA 1st Gen	Bessoff K et al. (2008) (16)	253	64,9%	97,8%	29,2	0,4	81,4
	Blacksell SD et al. (2008) (18)	184	34,2%	100,0%	***	0,7	***
	Dussart P et al. (2008) (17)	320	55,1%	100,0%	***	0,4	***
	Lima Mda R et al. (2010)	450	72,3%	100,0%	***	0,3	***
	Moi ML et al. (2013) (59)	223	51,3%	100,0%	***	0,5	***
	Ramirez AH et al. (2009) (11)	147	60,9%	95,0%	12,2	0,4	29,6
	Sekaran SD et al. (2007) (55)	92	90,9%	96,2%	23,6	0,1	250,0
Dengue Early ELISA 2nd Gen	Blacksell SD et al. (2012) (38)	387	44,8%	91,9%	5,5	0,6	9,2
	Ding X et al. (2011) (40)	489	94,0%	100,0%	***	0,1	***
	Lima Mda R et al. (2011)-A (53); Lima Mda R et al. (2011)-B (54)	450	80,0%	100,0%	***	0,2	***
	Osorio L et al. (2010) (39)	310	71,1%	89,1%	6,5	0,3	20,2
	Pok KY et al. (2010) (9)	209	67,0%	100,0%	***	0,3	***
Dengue NS1 AG ELISA	Blacksell SD et al. (2012) (38)	387	55,2%	98,6%	40,9	0,5	90,1
	Osorio L et al. (2010) (39)	310	68,8%	94,6%	12,7	0,3	38,4
Dengue NS1 AG Strip	Chuansumrit A et al. (2011) (58)	85	70,9%	100,0%	***	0,3	***
	Hang VT et al. (2009) (10)	138	72,8%	100,0%	***	0,3	***
	Lima Mda R et al. (2010) (52)	450	89,5%	99,1%	103,0	0,1	976,4
	Pok KY et al. (2010) (9)	209	78,9%	99,0%	78,9	0,2	370,2
	Tricou V et al. (2010) (56); Tricou V (2010) (57)	292	61,6%	100,0%	***	0,4	***
Dengue NS1 AG Strip (15 min)	Blacksell SD et al. (2011) (42)	259	58,6%	98,8%	46,9	0,4	111,8
	Chaterji S et al. (2011) (61)	354	77,3%	100,0%	***	0,2	***
	Dussart P et al. (2008) (17)	320	76,1%	100,0%	***	0,2	***
	Osorio L et al. (2010) (39)	147	57,7%	95,3%	12,4	0,4	28,0
Dengue NS1 AG Strip (30 min)	Chaterji S et al. (2011) (61)	354	80,5%	100,0%	***	0,2	***
	Combet E et al. (2008) (50); Najjoulah F et al. (2011) (51)	537	47,3%	99,6%	129,3	0,5	244,6
	Dussart P et al. (2008) (17)	320	77,6%	100,0%	***	0,2	***
	Osorio L et al. (2010) (39)	147	57,7%	95,3%	12,4	0,4	28,0
	Ramirez AH et al. (2009) (11)	147	67,8%	95,0%	13,6	0,3	40,0

Prueba	Estudios	Total pacientes	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	DOR
ELISA Elaborado por autores	Ding X et al. (2011) (40)	766	93,8%	100,0%	***	0,1	***
	Puttikhunt C et al. (2011) (41)	175	76,5%	100,0%	***	0,2	***
Panbio dengue NS1 AG strip	Blacksell SD et al. (2011) (42)	259	58,6%	93,1%	8,5	0,4	19,2
Platelia Dengue NS1 AG	Bessoff K et al. (2008) (16)	253	83,2%	100,0%	***	0,2	***
	Blacksell SD et al. (2012) (38)	387	56,5%	100,0%	***	0,4	***
	Chuansumrit A et al. (2011) (58)	85	76,4%	100,0%	***	0,2	***
	Combet E et al. (2008) (50); Najjioullah F et al. (2011) (51)	537	59,1%	99,3%	80,7	0,4	195,7
	Dussart P et al. (2006) (21)	309	88,7%	100,0%	***	0,1	***
	Dussart P et al. (2008) (17)	320	82,4%	97,9%	39,5	0,2	219,3
	Hang VT et al. (2009) (10)	138	83,2%	100,0%	***	0,2	***
	Kassim FM et al. (2011) (62)	208	43,8%	90,1%	4,4	0,6	7,1
	Kumarasamy V et al. (2007) (20)	567	93,4%	100,0%	***	0,1	***
	Lapphra et al., 2008 (15)	235	63,2%	98,4%	40,4	0,4	108,0
	Lima Mda R et al. (2010) (52)	450	83,6%	98,7%	64,1	0,2	386,7
	Moi ML et al. (2013) (59)	484	89,6%	100,0%	***	0,1	***
	Osorio L et al. (2010) (39)	303	70,8%	92,3%	9,2	0,3	29,0
	Pok KY et al. (2010) (9)	209	81,7%	100,0%	***	0,2	***
	Ramirez AH et al. (2009) (11)	147	71,3%	91,7%	8,6	0,3	27,3
	Sekaran SD et al. (2009) (43)	92	93,9%	100,0%	***	0,1	***
SD Dengue Duo	Andries AC et al. (2012) (47)	245	68,0%	98,3%	40,8	0,3	125,4
	Blacksell SD et al. (2011) (42)	259	48,5%	99,4%	77,6	0,5	149,6
	Osorio L et al. (2010) (39)	310	50,9%	96,7%	15,6	0,5	30,8
	Tricou V et al. (2010) (56); Tricou V (2010) (57)	292	62,4%	100,0%	***	0,4	***
	Wang SM et al. (2010) (60)	265	65,4%	98,8%	52,3	0,4	149,4

Tabla 8. Estimaciones de la validez diagnóstica para las pruebas incluidas en el meta-análisis (modelo bivariado)

Estimaciones (IC 95%)	Estudios	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	DOR
Dengue Early ELISA 1st Gen	7	63% (49% - 75%)	99% (96% - 100%)	121,0 (15,4 - 952,6)	0,37 (0,26 - 0,53)	325 (43 - 2481)
Dengue Early ELISA 2nd Gen	5	75% (56% - 87%)	100% (79% - 100%)	335,9 (2,6 - 44230,7)	0,25 (0,13 - 0,47)	1341 (7 - 262656)
Platelia Dengue NS1 Ag	16	79% (71% - 85%)	99% (98% - 100%)	157,6 (35,4 - 701,3)	0,21 (0,15 - 0,29)	743 (139 - 3978)
Dengue NS 1 Ag Strip	5	76% (66% - 84%)	100% (97% - 100%)	157,8 (24,0 - 1038,4)	0,24 (0,16 - 0,35)	661 (100 - 4379)
Dengue NS1 AG Strip (15 min)	4	68% (59% - 77%)	100% (94% - 100%)	177,7 (10,2 - 3101,1)	0,32 (0,23 - 0,43)	562 (27 - 11870)
Dengue NS1 AG Strip (30 min)	5	67% (55% - 77%)	99% (95% - 100%)	108,7 (11,8 - 998,8)	0,33 (0,23 - 0,47)	328 (30 - 3540)
SD Dengue Duo	5	58% (52% - 63%)	99% (97% - 99%)	43,9 (18,4 - 104,5)	0,43 (0,38 - 0,49)	102 (41 - 259)

Tabla 9. Estimaciones del modelo bivariado para las pruebas incluidas en el meta-análisis

Parámetro estimado (IC 95%)	E(logitSe)	E(logitSp)	Var(logitSe)	Var(logitSp)	Corr(logits)
Dengue Early ELISA 1st Gen	0,5 (-0,0 - 1,1)	5,2 (3,1 - 7,3)	0,6 (0,2 - 2,0)	2,6 (0,2 - 28,9)	*-0,5 (-0,9 - 0,4)
Dengue Early ELISA 2nd Gen	1,1 (0,2 - 1,9)	6,0 (1,4 - 10,6)	0,9 (0,2 - 3,3)	13,1 (1,2 - 139,8)	0,8 (-0,1 - 1,0)
Platelia Dengue NS1 Ag	1,3 (0,9 - 1,7)	5,3 (3,8 - 6,7)	0,6 (0,3 - 1,3)	3,6 (0,9 - 13,4)	0,7 (0,2 - 0,9)
Dengue NS 1 Ag Strip	1,2 (0,7 - 1,7)	5,3 (3,4 - 7,2)	0,3 (0,1 - 1,2)	0,2 (0,0 - 113,6)	-1,0
Dengue NS1 AG Strip (15 min)	0,8 (0,3 - 1,2)	5,6 (2,8 - 8,3)	0,2 (0,0 - 0,8)	3,1 (0,2 - 55,9)	1,0
Dengue NS1 AG Strip (30 min)	0,7 (0,2 - 1,2)	5,1 (2,9 - 7,2)	0,3 (0,1 - 1,2)	2,8 (0,2 - 35,7)	0,5 (-0,6 - 0,9)
SD Dengue Duo	0,3 (0,1 - 0,5)	4,3 (3,5 - 5,2)	0,0 (0,0 - 0,3)	0,0 (0,0 - 415,1)	1,0

Tabla 10. Estimaciones de la validez diagnóstica por tipo de prueba para las pruebas incluidas en el meta-análisis (modelo bivariado)

Estimaciones (IC 95%)	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	DOR
ELISA	75% (68% - 81%)	100% (98% - 100%)	153,2 (46,0 - 509,4)	0,25 (0,20 - 0,33)	603 (160 - 2.266)
Inmunocromatográfica	67% (62% - 73%)	99% (98% - 100%)	76,4 (39,2 - 149,1)	0,33 (0,28 - 0,39)	232 (109 - 494)

Tabla 11. Estimaciones del modelo bivariado por tipo de prueba para las pruebas incluidas en el meta-análisis

Parámetro estimado (IC 95%)	E(logitSe)	E(logitSp)	Var(logitSe)	Var(logitSp)	Corr(logits)
ELISA	1,1 (0,7 - 1,4)	5,3 (4,1 - 6,4)	0,8 (0,4 - 1,3)	4,1 (1,6 - 10,9)	0,5 (0,0 - 0,8)
Inmunocromatográfica	0,7 (0,5 - 1,0)	4,7 (4,1 - 5,4)	0,3 (0,1 - 0,6)	0,6 (0,1 - 4,0)	0,5 (-0,3 - 0,9)

Tabla 12. Sensibilidad para las pruebas incluidas en el meta-análisis por serotipo (estimación puntual e intervalo de confianza del 95%)

Prueba	Estudio	DENV-1			DENV-2			DENV-3			DENV-4		
		Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)
Dengue NS1 AG Strip - BioRad	Lima Mda R et al. (2010) (52)	49	50	98,0% (94,1% - 100,0%)	49	50	98,0% (94,1% - 100,0%)	51	58	87,9% (79,5% - 96,3%)			
	Pok KY et al. (2010) (9)	43	51	84,3% (74,3% - 94,3%)	50	59	84,7% (75,6% - 93,9%)	13	17	76,5% (56,3% - 96,6%)	2	2	100%
Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min	Dussart P et al. (2008) (17)	27	33	81,8% (68,7% - 95,0%)	34	42	80,9% (69,1% - 92,8%)	82	101	81,2% (73,6% - 88,9%)	38	46	82,6% (71,6% - 93,6%)
Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min	Chaterji S et al. (2011) (61)	43	54	79,6% (68,9% - 90,4%)	34	46	73,9% (61,2% - 86,6%)	47	54	87,0% (78,1% - 96,0%)			
	Combet E et al. (2008) (50); Najjioullah F et al. (2011) (51)				125	264	47,3% (41,3% - 53,4%)						
	Dussart P et al. (2008) (17)	27	33	81,8% (68,7% - 95,0%)	34	42	80,9% (69,1% - 92,8%)	83	101	82,2% (74,7% - 89,6%)	39	46	84,8% (74,4% - 95,2%)
	Ramirez AH et al. (2009) (11)	18	21	85,7% (70,7% - 100,0%)	13	23	56,5% (36,3% - 76,8%)	17	23	73,9% (56,0% - 91,9%)	12	20	60,0% (38,5% - 81,5%)
SD Dengue Duo	Andries AC et al. (2012) (47)	35	57	61,4% (48,8% - 74,0%)	17	35	48,6% (32,0% - 65,1%)	17	26	65,4% (47,1% - 83,7%)	21	27	77,8% (62,1% - 93,5%)
	Wang SM et al. (2010) (60)	63	101	62,4% (52,9% - 71,8%)	13	21	61,9% (41,1% - 82,7%)	20	23	87,0% (73,2% - 100,7%)	12	17	70,6% (48,9% - 92,2%)
Platelia Dengue NS1 AG - BioRad	Bessoff K et al. (2008) (16)	52	56	92,9% (86,1% - 99,6%)	37	45	82,2% (71,0% - 93,4%)	45	52	86,5% (77,3% - 95,8%)	39	55	70,9% (58,9% - 82,9%)
	Blacksell SD et al. (2012) (38)	66	94	70,2% (61,0% - 79,5%)	15	39	38,5% (23,2% - 53,7%)	11	15	73,3% (50,9% - 95,7%)	11	20	55,0% (33,2% - 76,8%)
	Combet E et al. (2008) (50); Najjioullah F et al. (2011) (51)				156	264	59,1% (53,2% - 65,0%)						
	Dussart P et al. (2006) (21)	38	42	90,5% (81,6% - 99,3%)	37	42	88,1% (78,3% - 97,9%)	94	107	87,8% (81,7% - 94,0%)	43	48	89,6% (80,9% - 98,2%)

		DENV-1			DENV-2			DENV-3			DENV-4		
Prueba	Estudio	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)
	Dussart P et al. (2008) (17)	30	33	90,9% (81,1% - 100,0%)	36	42	85,7% (75,1% - 96,3%)	88	101	87,1% (80,6% - 93,7%)	40	46	86,9% (77,2% - 96,7%)
	Hang VT et al. (2009) (10)	62	63	98,4% (95,3% - 100,0%)	11	20	55,0% (33,2% - 76,8%)	24	25	96,0% (88,3% - 100,0%)			
	Lima Mda R et al. (2010) (52)	49	50	98,0% (94,1% - 100,0%)	45	50	90,0% (81,7% - 98,3%)	50	58	86,2% (77,3% - 95,1%)			
	Moi ML et al. (2013) (59)	96	108	88,9% (83,0% - 94,8%)	55	67	82,1% (72,9% - 91,3%)	62	77	80,5% (71,7% - 89,4%)	26	38	68,4% (53,6 - 83,2%)
	Pok KY et al. (2010) (9)	44	51	86,3% (76,8% - 95,7%)	52	59	88,1% (79,9% - 96,4%)	15	17	88,2% (72,9% - 100,0%)	2	2	100,0%
	Ramirez AH et al. (2009) (11)	19	21	90,5% (77,9% - 100,0%)	13	23	56,5% (36,3% - 76,8%)	17	23	73,9% (56,0% - 91,9%)	13	20	65,0% (44,1% - 85,9%)
	Sekaran SD et al. (2009) (43)	18	20	90,0% (76,8% - 100,0%)	18	20	90,0% (76,8% - 100,0%)	20	20	100,0%	6	6	100,0%
Dengue Early ELISA 1st Gen	Bessoff K et al. (2008) (16)	44	56	78,6% (67,8% - 89,3%)	34	45	75,6% (63,0% - 88,1%)	37	52	71,2% (58,8% - 83,5%)	20	55	36,4% (23,7% - 49,1%)
	Blacksell SD et al. (2008) (18)	7	9	77,8% (50,6% - 100,0%)	3	5	60,0% (17,1% - 100,0%)	0	2	0,0%	6	9	66,7% (35,9% - 97,5%)
	Dussart P et al. (2008) (17)	28	33	84,8% (72,6% - 97,1%)	30	42	71,4% (57,8% - 85,1%)	66	101	65,3% (56,1% - 74,6%)	10	46	21,7% (9,8% - 33,7%)
	Lima Mda R et al. (2010) (52)	37	50	74,0% (61,8% - 86,2%)	41	50	82,0% (71,3% - 92,6%)	38	58	65,5% (53,3% - 77,7%)			
	Ramirez AH et al. (2009) (11)	19	21	90,5% (77,9% - 100,0%)	13	23	56,5% (36,3% - 76,8%)	15	23	65,2% (45,8% - 84,7%)	6	20	30,0% (9,9% - 50,1%)
Dengue Early ELISA 2nd Gen	Blacksell SD et al. (2012) (38)	47	94	50,0% (39,9% - 60,1%)	23	39	59,0% (43,5% - 74,4%)	7	15	46,7% (21,4% - 71,9%)	6	20	30,0% (9,9% - 50,1%)
	Ding X et al. (2011) (40)	147	153	96,1% (93% - 99,1%)	25	30	83,3% (70,0% - 96,7%)						
	Lima Mda R et al. (2011) A (53) y B (54)	46	50	92,0% (84,5% - 99,5%)	48	50	96,0% (90,6% - 100,0%)	46	58	79,3% (68,9% - 89,7%)			
	Pok KY et al. (2010) (9)	45	51	88,2% (79,4% - 97,1%)	43	59	72,9% (61,5% - 84,2%)	9	17	52,9% (29,2% - 76,7%)	1	2	50,0% (0,0% - 100,0%)

Num: positivos para prueba índice y estándar de referencia

Denom: positivos para estándar de referencia

Sensib. (IC 95%): sensibilidad estimada e intervalo de confianza al 95%

	Sensibilidad $\geq$ 90%
	Sensibilidad $\geq$ 80% y $<$ 90%
	Sensibilidad $\geq$ 70% y $<$ 80%
	Sensibilidad $<$ 70%

Tabla 13. Sensibilidad para las pruebas incluidas en el meta-análisis por tipo de infección (estimación puntual e intervalo de confianza del 95%)

	Estudio	Infección Primaria			Infección Secundaria		
		Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)	Num.	Denom.	Sensib. (IC 95%)
Dengue Early ELISA 1st Gen	Blacksell SD et al. (2008) (18)	3	4	75,0% (32,6% - 100,0%)	20	33	60,6% (43,9% - 77,3%)
	Lima Mda R et al. (2010) (52)	26	40	65,0% (50,2% - 79,8%)	9	14	64,3% (39,2% - 89,4%)
Dengue Early ELISA 2nd Gen	Lima Mda R et al. (2011) A (53) y B (54)	36	40	90,0% (80,7% - 99,3%)	10	14	71,4% (47,8% - 95,1%)
	Pok KY et al. (2010) (9)	87	115	75,7% (67,8% - 83,5%)	23	46	50,0% (35,6% - 64,4%)
Dengue NS1 AG Strip – BioRad	Hang VT et al. (2009) (10)	22	24	91,7% (80,6% - 102,7%)	61	93	65,6% (55,9% - 75,2%)
	Lima Mda R et al. (2010) (52)	38	40	95,0% (88,2% - 100,0%)	13	14	92,9% (79,4% - 100,0%)
	Pok KY et al. (2010) (9)	104	115	90,4% (85,1% - 95,8%)	22	46	47,8% (33,4% - 62,3%)
	Tricou V et al. (2010) (56); Tricou V (2010) (57)	53	66	80,3% (70,7% - 89,9%)	97	176	55,1% (47,8% - 62,5%)
Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min	Chaterji S et al. (2011) (61)	71	75	94,7% (89,6% - 99,8%)	53	79	67,1% (56,7% - 77,5%)
	Combet E et al. (2008) (50); Najjoullah F et al. (2011) (51)	40	60	66,7% (54,7% - 78,6%)	61	150	40,7% (32,8% - 48,5%)
Platelia Dengue NS1 AG – BioRad	Combet E et al. (2008) (50); Najjoullah F et al. (2011) (51)	51	60	85,0% (76,0% - 94,0%)	72	150	48,0% (40,0% - 56,0%)
	Hang VT et al. (2009) (10)	23	24	95,8% (87,8% - 100,0%)	73	93	78,5% (70,1% - 86,8%)
	Kumarasamy V et al. (2007) (20)	358	368	97,3% (95,6% - 98,9%)	40	58	69,0% (57,1% - 80,9%)
	Lima Mda R et al. (2010) (52)	38	40	95,0% (88,2% - 100,0%)	10	14	71,4% (47,8% - 95,1%)
	Moi ML et al. (2013) (59)	194	232	83,6% (78,9% - 88,4%)	45	58	77,6% (66,9% - 88,3%)
	Pok KY et al. (2010) (9)	107	115	93,0% (88,4% - 97,7%)	25	46	54,3% (40,0% - 68,7%)
SD Dengue Duo	Andries AC et al. (2012) (47)	17	19	89,5% (75,7% - 100,0%)	36	83	43,4% (32,7% - 54,0%)
	Tricou V et al. (2010) (56); Tricou V (2010) (57)	53	66	80,3% (70,7% - 89,9%)	99	176	56,3% (48,9% - 63,6%)
	Wang SM et al. (2010) (60)	17	20	85,0% (69,4% - 100,6%)	1	20	5,0% (0,0% - 14,6%)

Num: positivos para prueba índice y estándar de referencia

Denom: positivos para estándar de referencia

Sensib. (IC 95%): sensibilidad estimada e intervalo de confianza al 95%

	Sensibilidad $\geq 90\%$
	Sensibilidad $\geq 80\%$ y $< 90\%$
	Sensibilidad $\geq 70\%$ y $< 80\%$
	Sensibilidad $< 70\%$

12. FIGURAS DE RESULTADOS

Figura 4. Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda

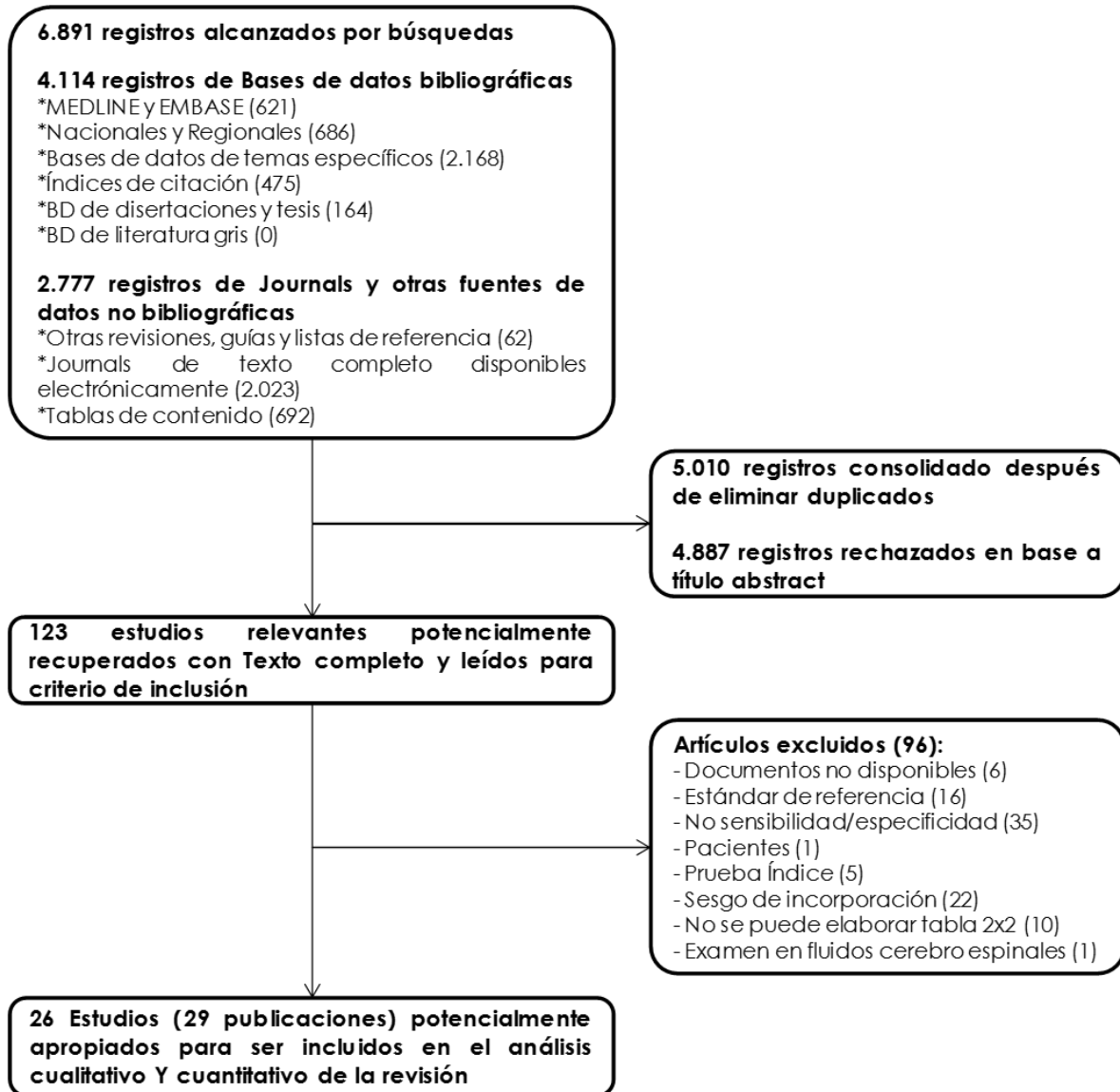


Figura 5. Calificación del riesgo de sesgos y aplicabilidad para los estudios seleccionados

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Andries 2012	●	+	+	●	?	+	+
Bessof 2008	?	+	?	?	+	+	?
Blacksell 2008	+	+	+	+	+	+	+
Blacksell 2011	?	+	+	+	?	+	+
Blacksell 2012	?	?	?	?	+	+	+
Chaterji 2011	+	+	?	+	?	+	+
Chuanumrit 2011	+	+	?	?	+	+	?
Combet 2008	+	+	+	+	+	+	+
Ding 2011	●	?	?	●	?	+	?
Dussart 2006	●	+	+	●	?	+	+
Dussart 2008	?	+	+	+	?	+	+
Hang 2009	+	+	+	+	+	+	+
Kassim 2011	?	●	+	+	+	+	+
Kumarasamy 2007	?	●	+	+	+	+	+
Lapphra 2008	●	+	+	●	+	+	+
Lima 2011	●	?	+	●	?	+	+
Lima R 2010	?	?	+	●	?	+	+
Moi 2013	●	?	+	?	●	+	+
Osorio 2010	?	+	+	?	?	+	+
Pok 2010	●	?	+	?	+	+	+
Puttikhunt 2011	?	?	?	+	?	?	+
Ramirez 2009	?	+	?	?	?	+	?
Sekaran 2007	?	+	?	?	?	+	+
Sekaran 2009	?	+	?	?	?	+	+
Tricou 2010	?	+	+	?	?	+	+
Wang 2010	?	+	?	?	+	+	?

● High
? Unclear
+ Low

Figura 6. Resumen de la calificación del riesgo de sesgos y aplicabilidad para los estudios seleccionados

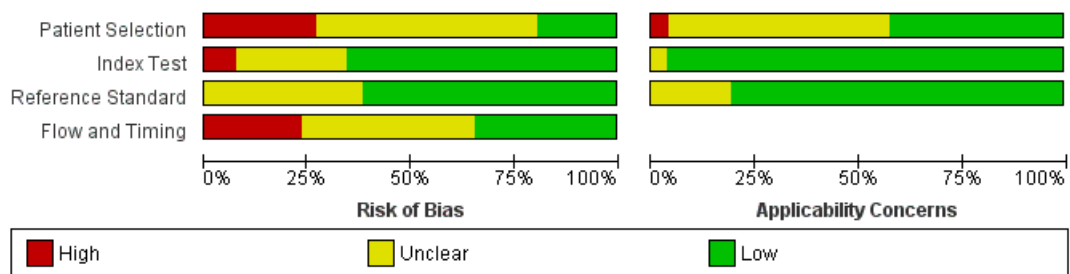
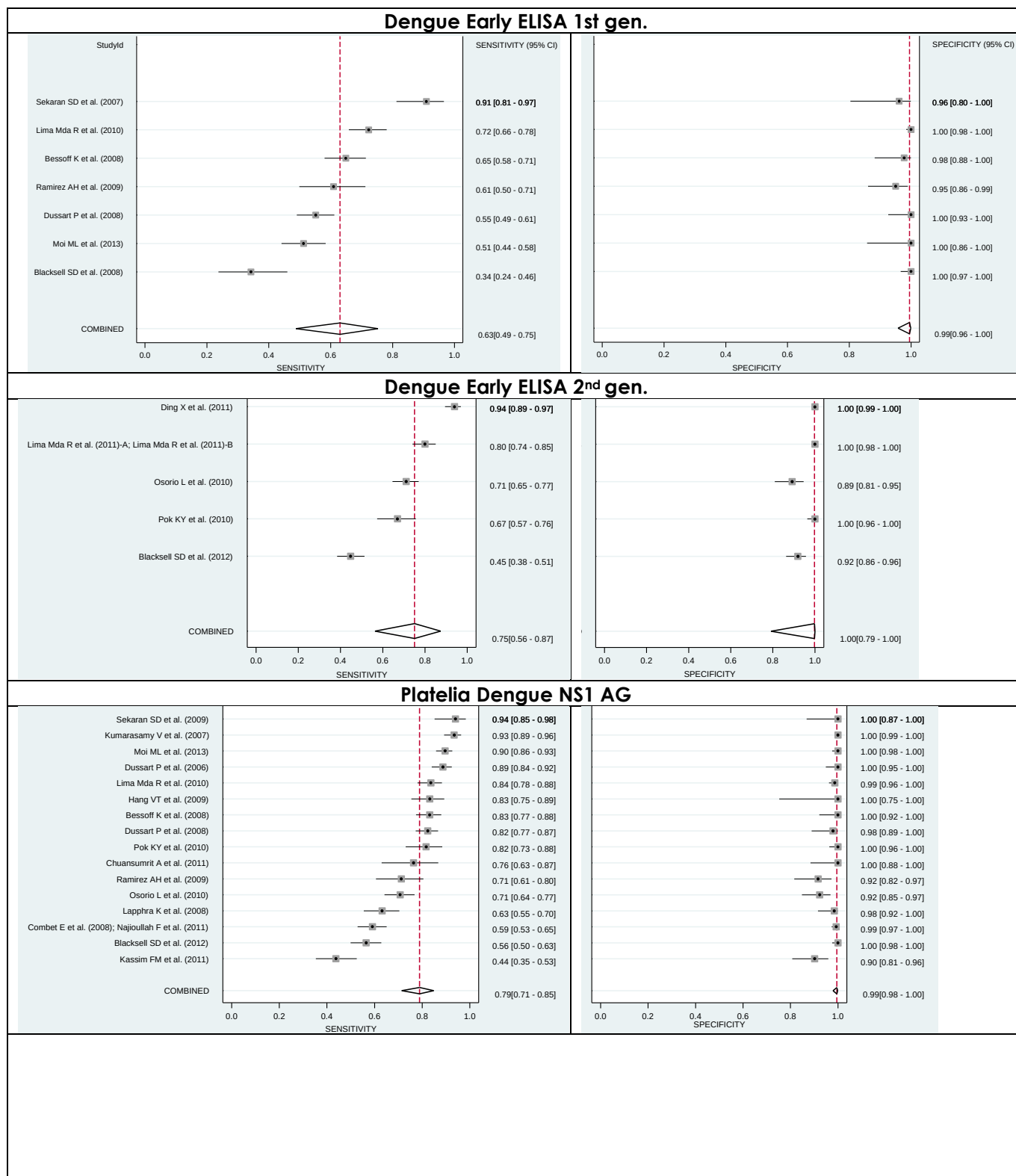
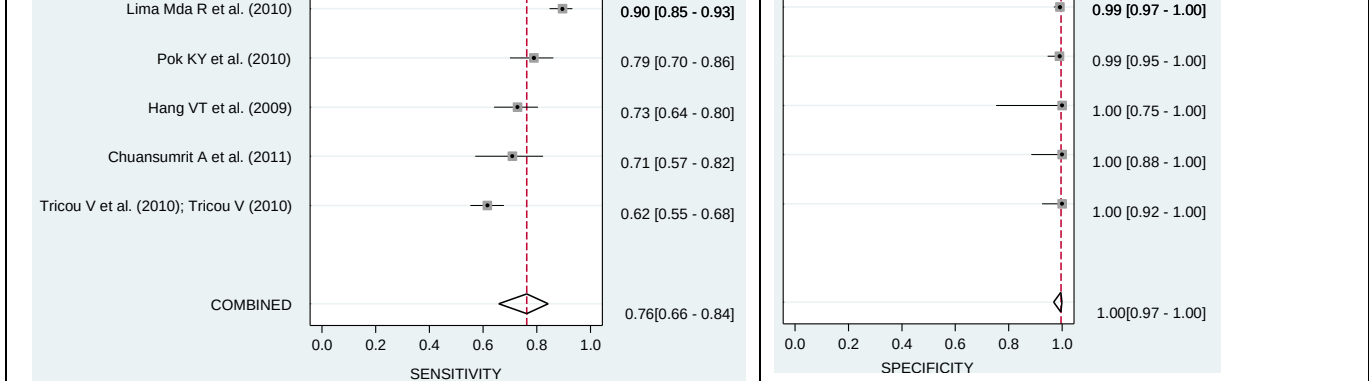


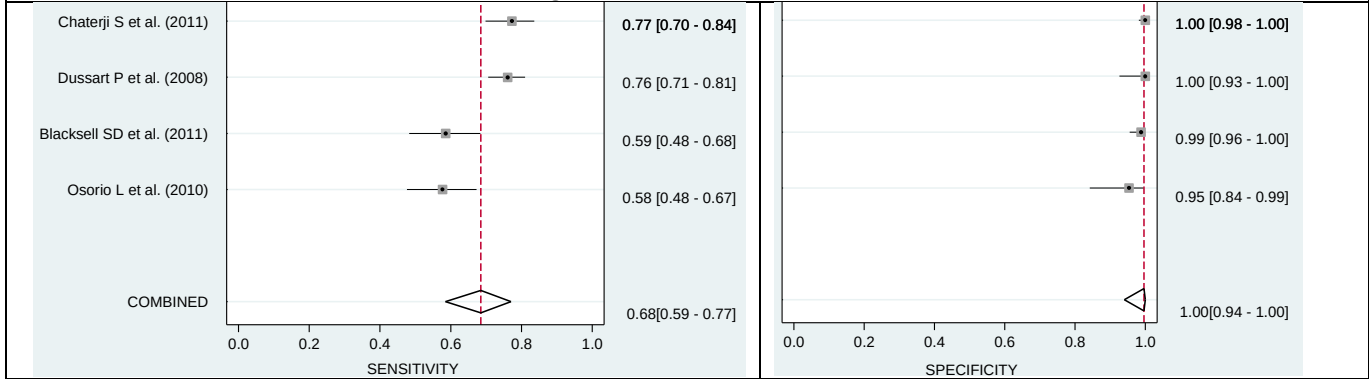
Figura 7. Forest Plot de sensibilidad y especificidad de pruebas incluidas en meta-análisis.



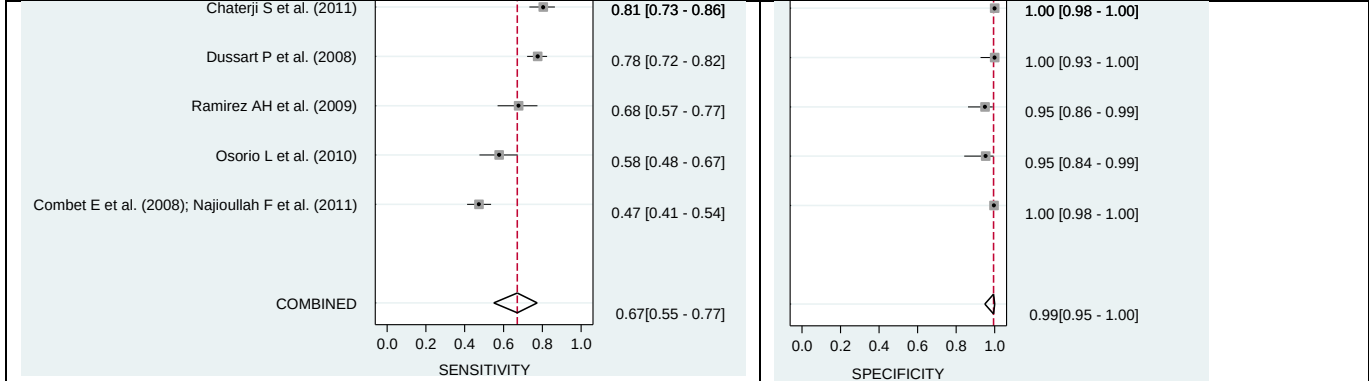
Dengue NS 1 Ag Strip (sin especificación de tiempo)



Dengue NS1 AG Strip (15 min)



Dengue NS1 AG Strip (30 min)



SD Dengue Duo

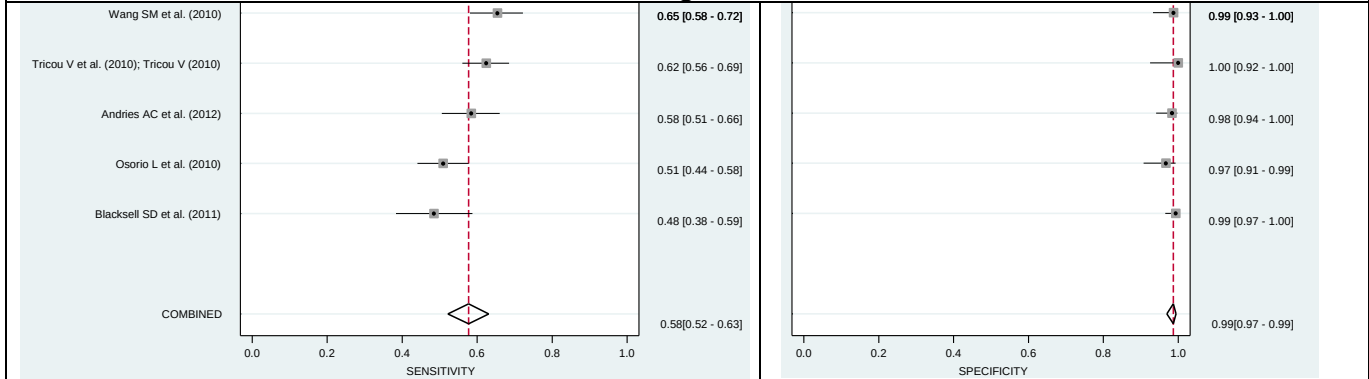
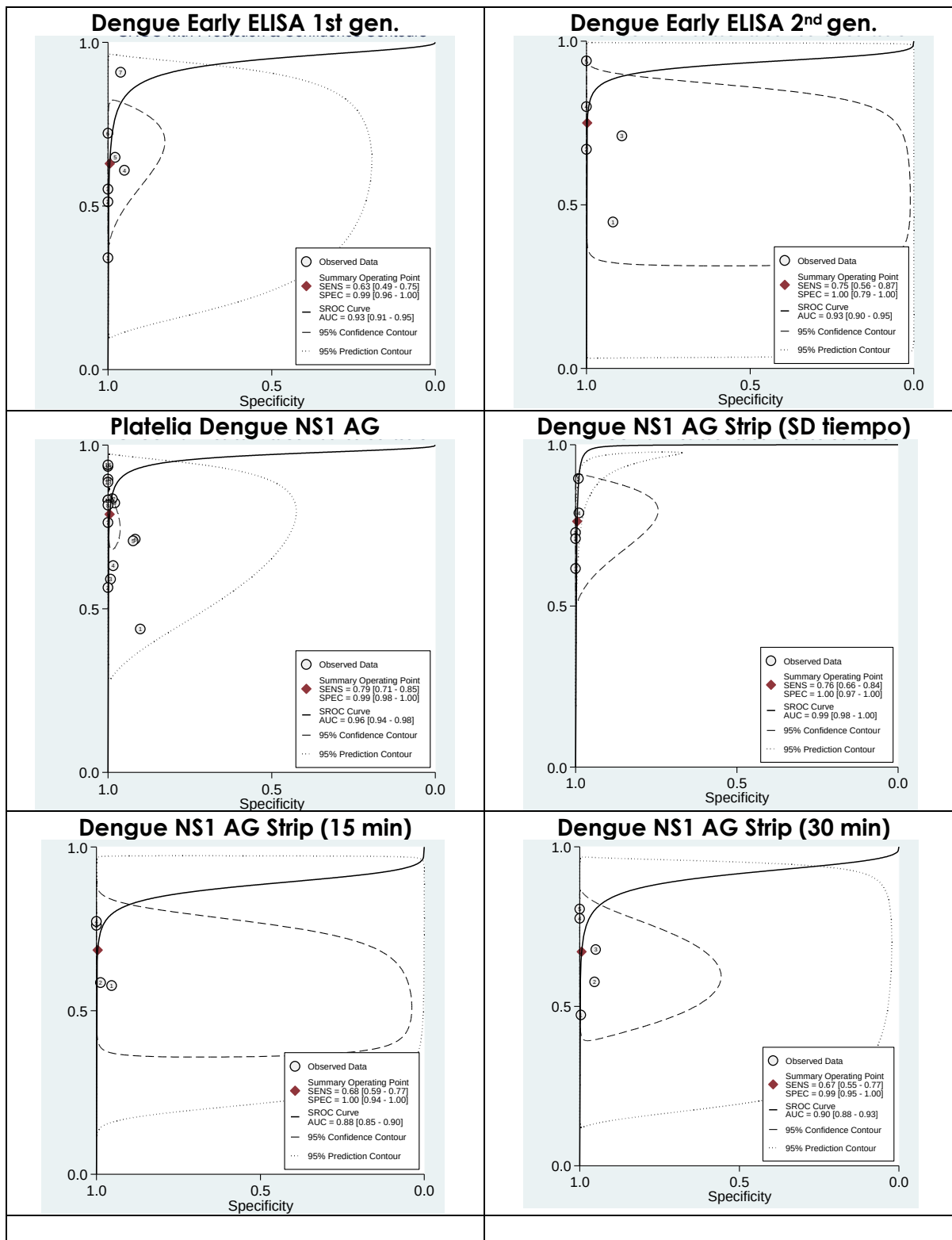


Figura 8. Curvas SROC con intervalos de predicción y confianza para pruebas incluidas en meta-análisis.



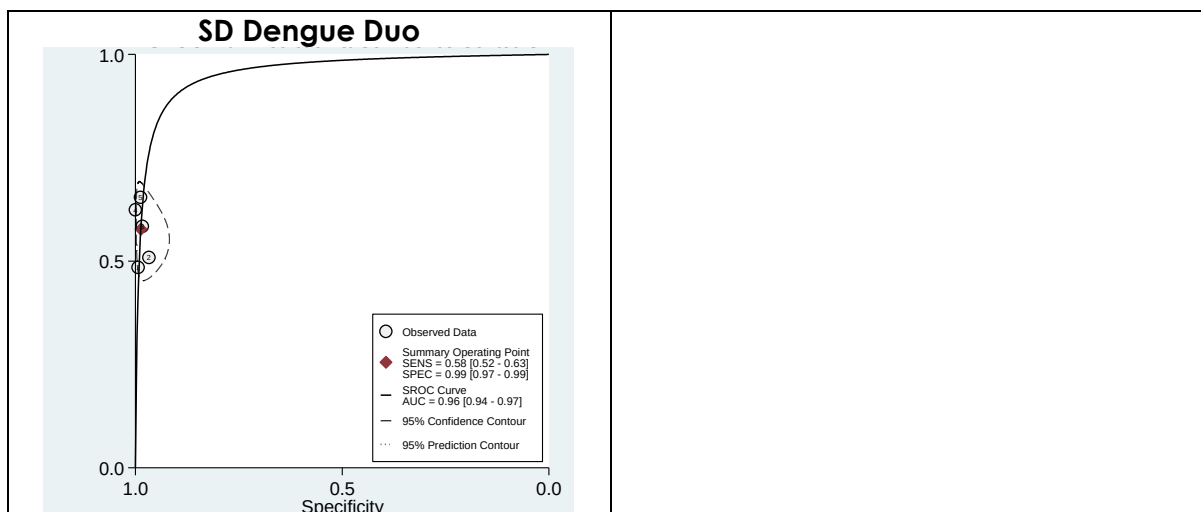


Figura 9. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.

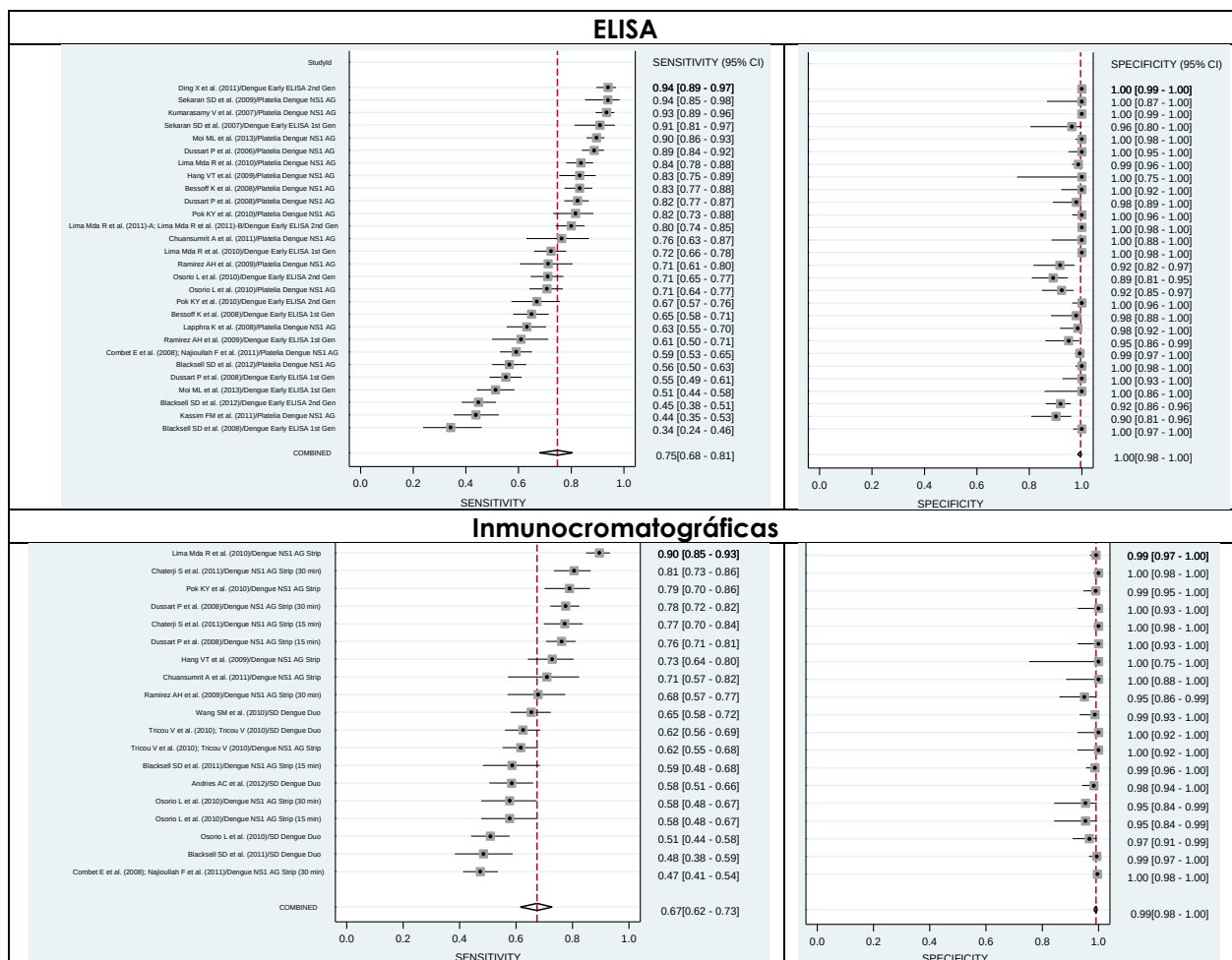


Figura 10. Curvas SROC con intervalos de predicción y confianza por tipo de prueba para pruebas incluidas en meta-análisis.

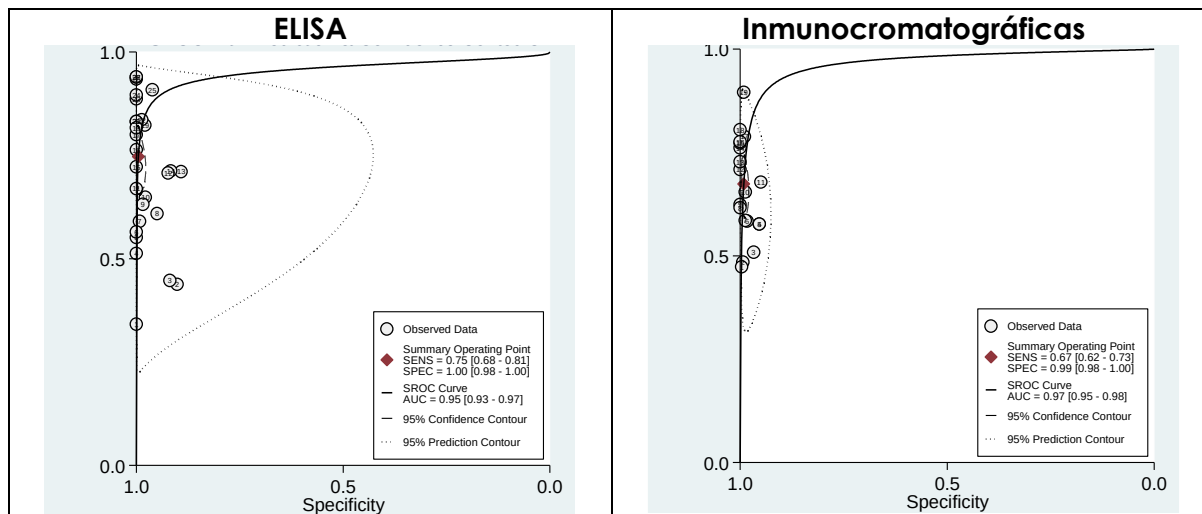
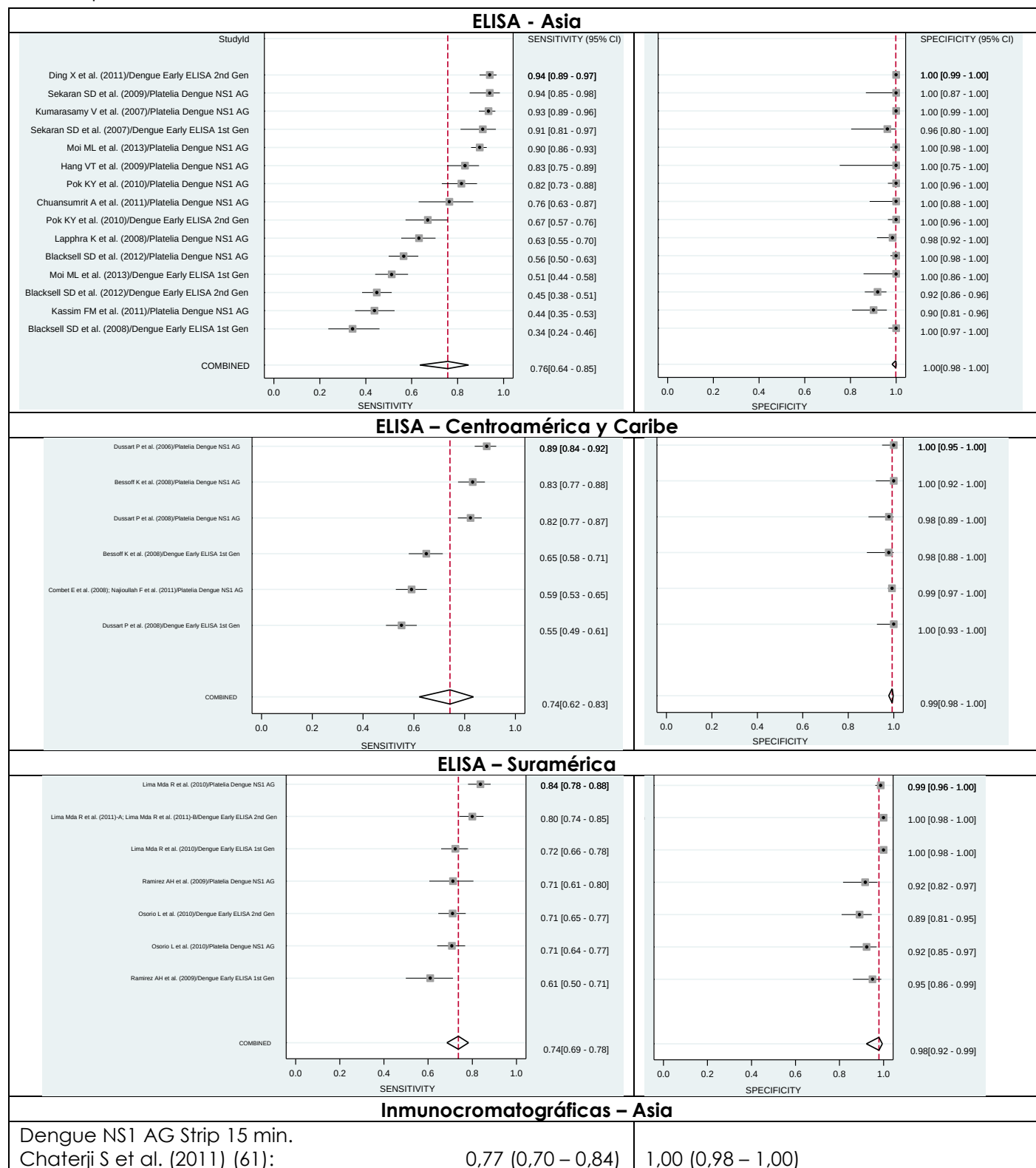
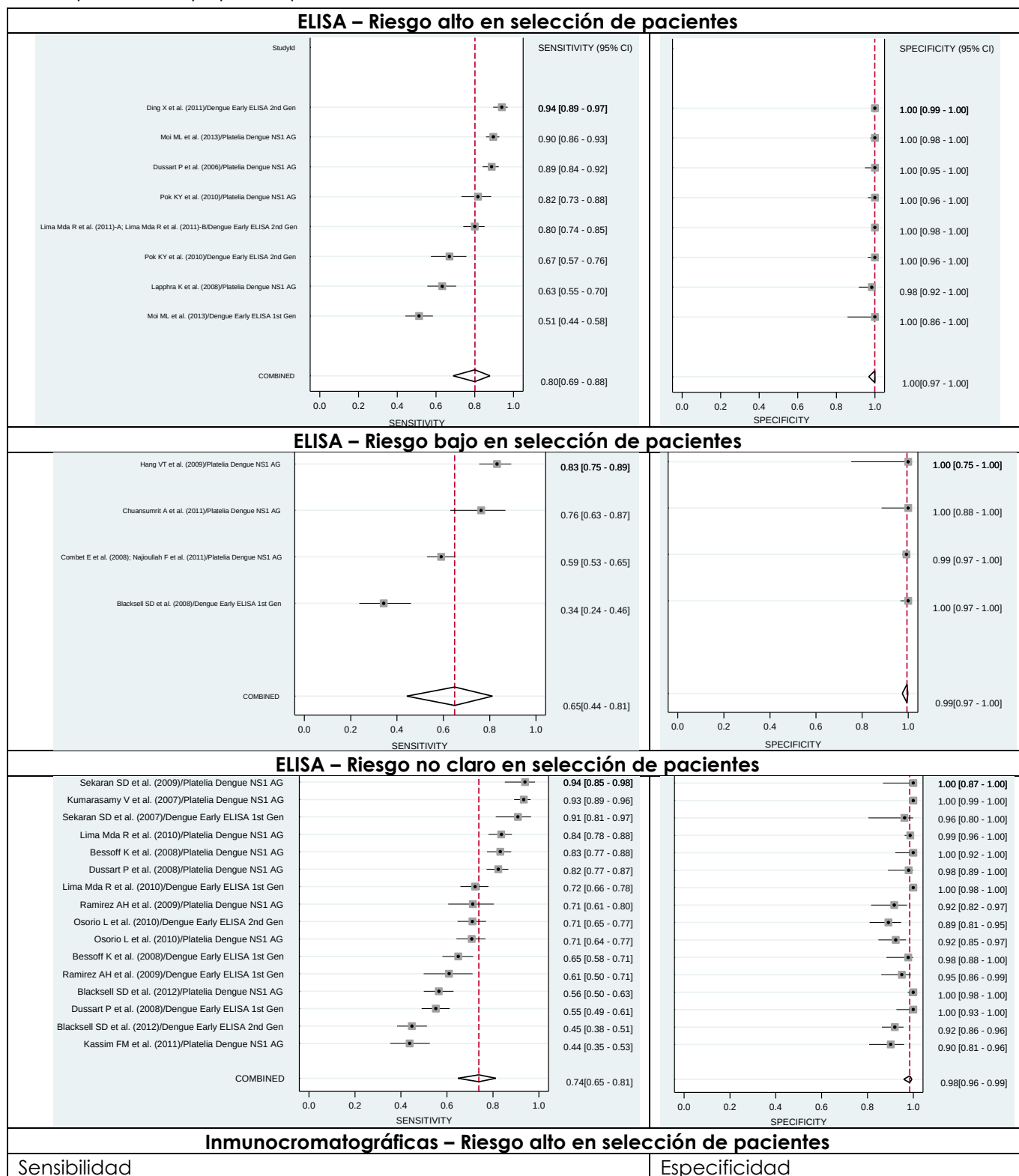


Figura 11. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por continente y tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.



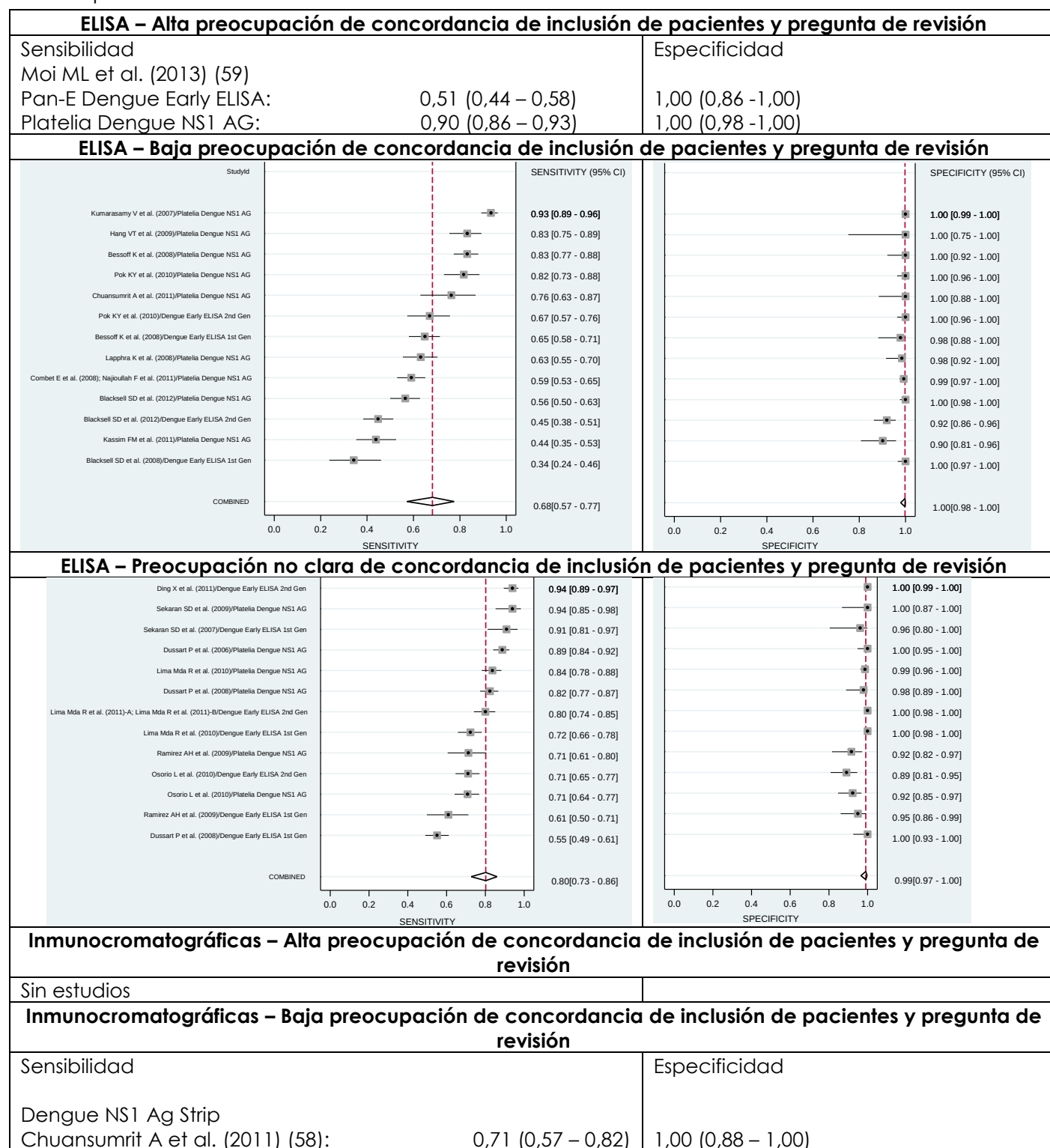
Blacksell SD et al. (2011) (42):	0,59 (0,48 – 0,68)	0,99 (0,96 – 1,00)
Dengue NS1 AG Strip 30 min. Chaferji S et al. (2011) (61):	0,81 (0,73 – 0,86)	1,00 (0,98 – 1,00)
Dengue NS1 AG Strip. Pok KY et al. (2010) (9):	0,79 (0,70 – 0,86)	0,99 (0,95 – 1,00)
Hang VT et al. (2009) (10):	0,73 (0,64 – 0,80)	1,00 (0,75 – 1,00)
Chuansumrit A et al. (2011) (58):	0,71 (0,57 – 0,82)	1,00 (0,88 – 1,00)
Tricou V et al. (2010) (56):		
Tricou V (2010) (57):	0,62 (0,55 – 0,68)	1,00 (0,92 -1,00)
SD Dengue Duo: Wang SM et al. (2010) (60):	0,65 (0,58 – 0,72)	0,99 (0,93 – 1,00)
Tricou V et al. (2010) (56):		
Tricou V (2010) (57):	0,62 (0,56 – 0,69)	1,00 (0,92 – 1,00)
Andries AC et al. (2012) (47):	0,58 (0,51 – 0,66)	0,98 (0,94 – 1,00)
Blacksell SD et al. (2011) (42):	0,48 (0,38 – 0,59)	0,99 (0,96 – 1,00)
Inmunocromatográficas – Centroamérica y Caribe		
Sensibilidad		Especificidad
Dussart P et al (2008) (17):		
- Dengue N1 Ag Strip 30 min:	0,78 (0,72 – 0,82)	1,00 (0,93 – 1,00)
- Dengue N1 Ag Strip 15 min:	0,76 (0,71 – 0,81)	1,00 (0,93 – 1,00)
Combet et al. (2008) (50) – Najjioullah F et al. (2011) (51):		
- Dengue N1 Ag Strip 30 min:	0,47 (0,41 – 0,54)	1,00 (0,98 – 1,00)
Inmunocromatográficas – Suramérica		
Sensibilidad		Especificidad
Lima Mda R et al. (2010) (52)		
- Dengue N1 Ag Strip:	0,90 (0,85 – 0,93)	0,99 (0,97 – 1,00)
Ramirez AH et al. (2009) (11)		
- Dengue N1 Ag Strip 30 min:	0,68 (0,57 – 0,77)	0,95 (0,86 – 0,99)
Osorio L et al. (2010) (39)		
- Dengue N1 Ag Strip 15 min:	0,58 (0,48 – 0,67)	0,95 (0,84 – 0,99)
- Dengue N1 Ag Strip 30 min:	0,58 (0,48 – 0,67)	0,95 (0,84 – 0,99)
- SD Dengue duo:	0,51 (0,44 – 0,58)	0,97 (0,91 – 0,99)

Figura 12. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo de selección de pacientes y tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.



Andries AC et al. (2012) (47)		0,58 (0,51 – 0,66)	0,98 (0,94 – 1,00)
SD Dengue Duo:			
Pok KY et al. (2010) (9)		0,79 (0,70 – 0,86)	0,99 (0,95 – 1,00)
Dengue NS1 Ag Strip:			
Inmunocromatográficas – Riesgo bajo en selección de pacientes			
Sensibilidad		Especificidad	
Dengue NS1 Ag Strip		0,73 (0,64 – 0,80)	1,00 (0,75 – 1,00)
Hang VT et al. (2009) (10):			
Chuansumrit A et al. (2011) (58):			
Dengue N1 Ag Strip 15 min		0,77 (0,70 – 0,84)	1,00 (0,98 – 1,00)
Chaterji S et al. (2011) (61):			
Dengue N1 Ag Strip 30 min		0,81 (0,73 – 0,86)	1,00 (0,98 – 1,00)
Chaterji S et al. (2011) (61):			
Combet E et al. (2008) (50):			
Najioullah F et al. (2011) (51):			
0,47 (0,41 – 0,54)			
Inmunocromatográficas – Riesgo no claro en selección de pacientes			
Lima Mda R et al. (2010)/Dengue NS1 Ag Strip		0.90 [0.85 - 0.93]	0.99 [0.97 - 1.00]
Dussart P et al. (2008)/Dengue NS1 Ag Strip (30 min)		0.78 [0.72 - 0.82]	1.00 [0.93 - 1.00]
Dussart P et al. (2008)/Dengue NS1 Ag Strip (15 min)		0.76 [0.71 - 0.81]	1.00 [0.93 - 1.00]
Ramirez AH et al. (2009)/Dengue NS1 Ag Strip (30 min)		0.68 [0.57 - 0.77]	0.95 [0.86 - 0.99]
Wang SM et al. (2010)/SD Dengue Duo		0.65 [0.58 - 0.72]	0.99 [0.93 - 1.00]
Tricou V et al. (2010); Tricou V (2010)/SD Dengue Duo		0.62 [0.56 - 0.69]	1.00 [0.92 - 1.00]
Tricou V et al. (2010); Tricou V (2010)/Dengue NS1 Ag Strip		0.62 [0.55 - 0.68]	1.00 [0.92 - 1.00]
Blacksell SD et al. (2011)/Dengue NS1 Ag Strip (15 min)		0.59 [0.48 - 0.68]	0.99 [0.96 - 1.00]
Osorio L et al. (2010)/Dengue NS1 Ag Strip (30 min)		0.58 [0.48 - 0.67]	0.95 [0.84 - 0.99]
Osorio L et al. (2010)/Dengue NS1 Ag Strip (15 min)		0.58 [0.48 - 0.67]	0.95 [0.84 - 0.99]
Osorio L et al. (2010)/SD Dengue Duo		0.51 [0.44 - 0.58]	0.97 [0.91 - 0.99]
Blacksell SD et al. (2011)/SD Dengue Duo		0.48 [0.38 - 0.59]	0.99 [0.97 - 1.00]
COMBINED		0.66[0.58 - 0.73]	0.98[0.97 - 0.99]

Figura 13. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por preocupación de concordancia de inclusión de pacientes y pregunta de revisión por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.



Hang VT et al. (2009) (10):	0,73 (0,64 – 0,80)	1,00 (0,75 – 1,00)
Pok KY et al. (2010) (9):	0,79 (0,70 – 0,86)	0,99 (0,95 – 1,00)
Dengue NS1 strip 30 min Combet E et al. (2008) (50); Najioullah F et al. (2011) (51):	0,47 (0,41 – 0,54)	1,00 (0,98 – 1,00)
SD Dengue Duo Wang SM et al. (2010) (60):	0,65 (0,58 – 0,72)	0,99 (0,93 – 1,00)

Inmunocromatográficas – Preocupación no clara de concordancia de inclusión de pacientes y pregunta de revisión

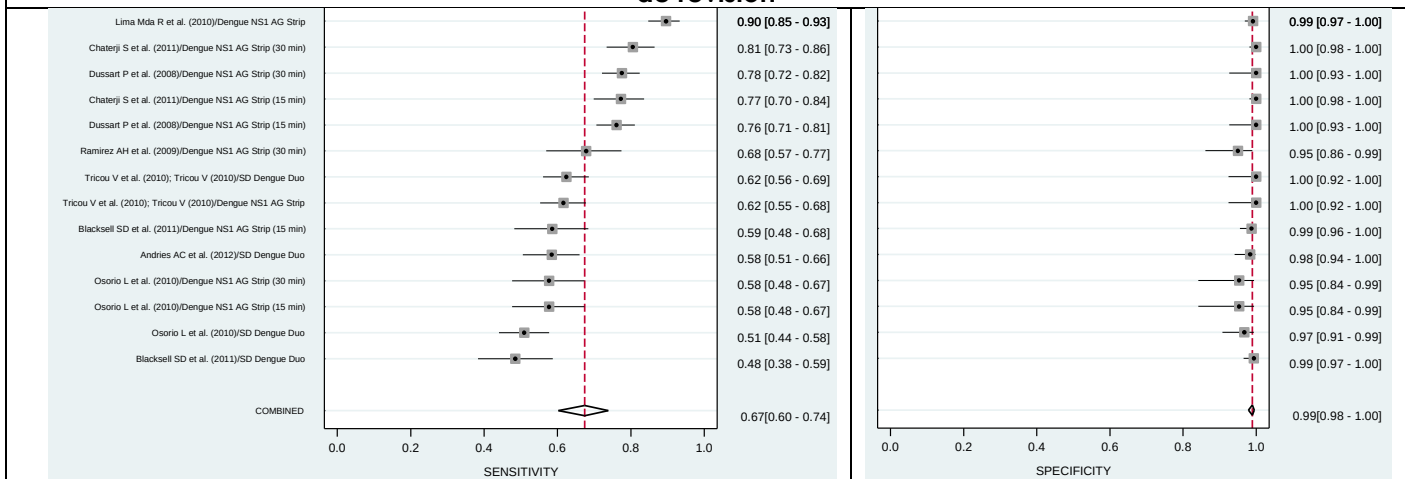
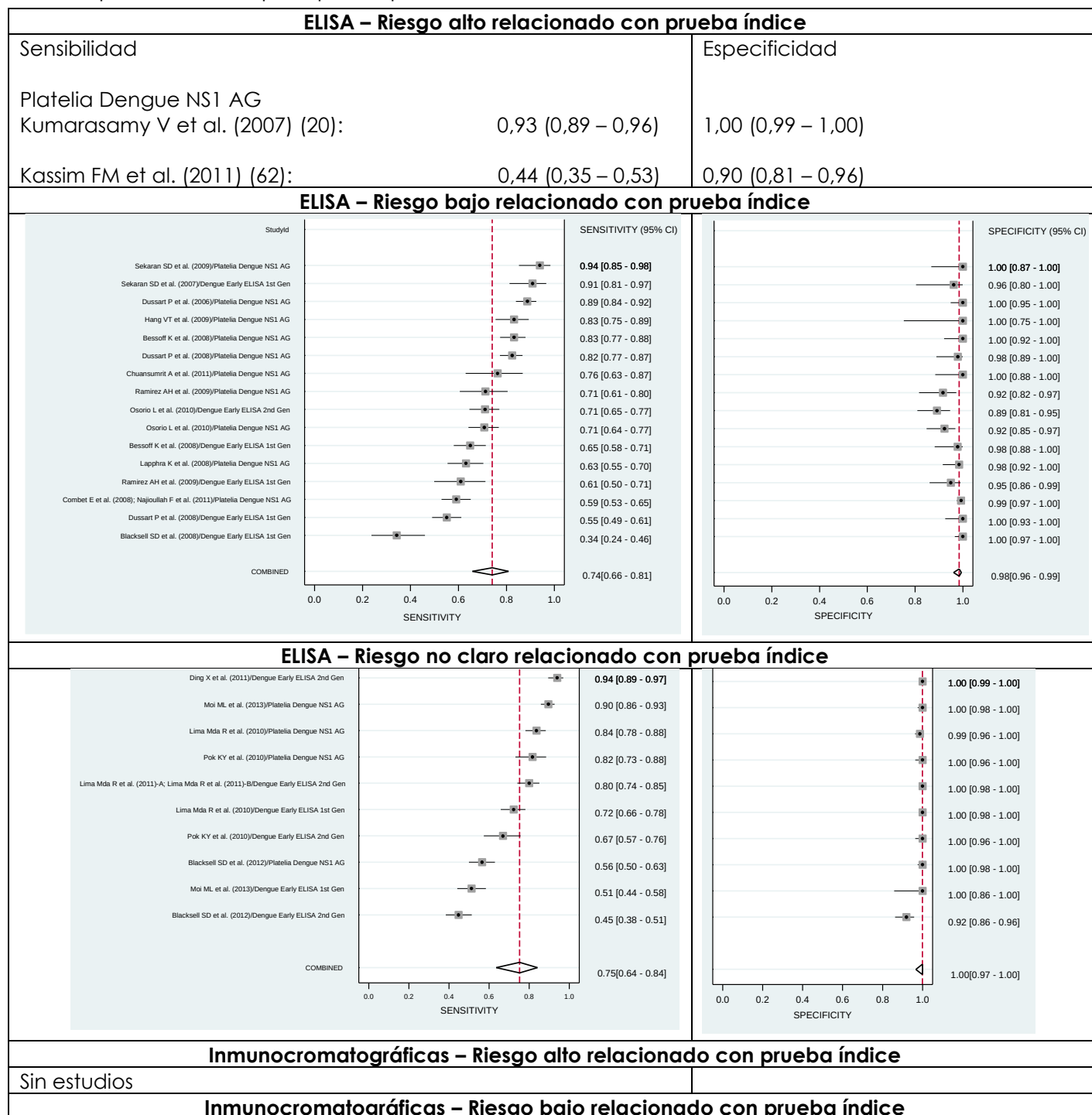
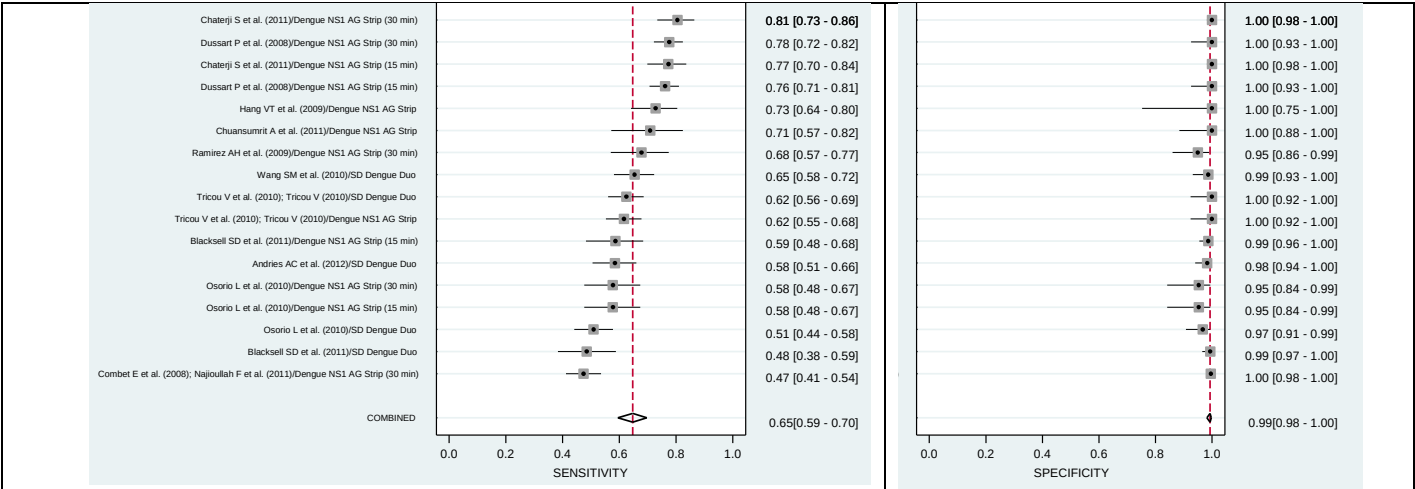


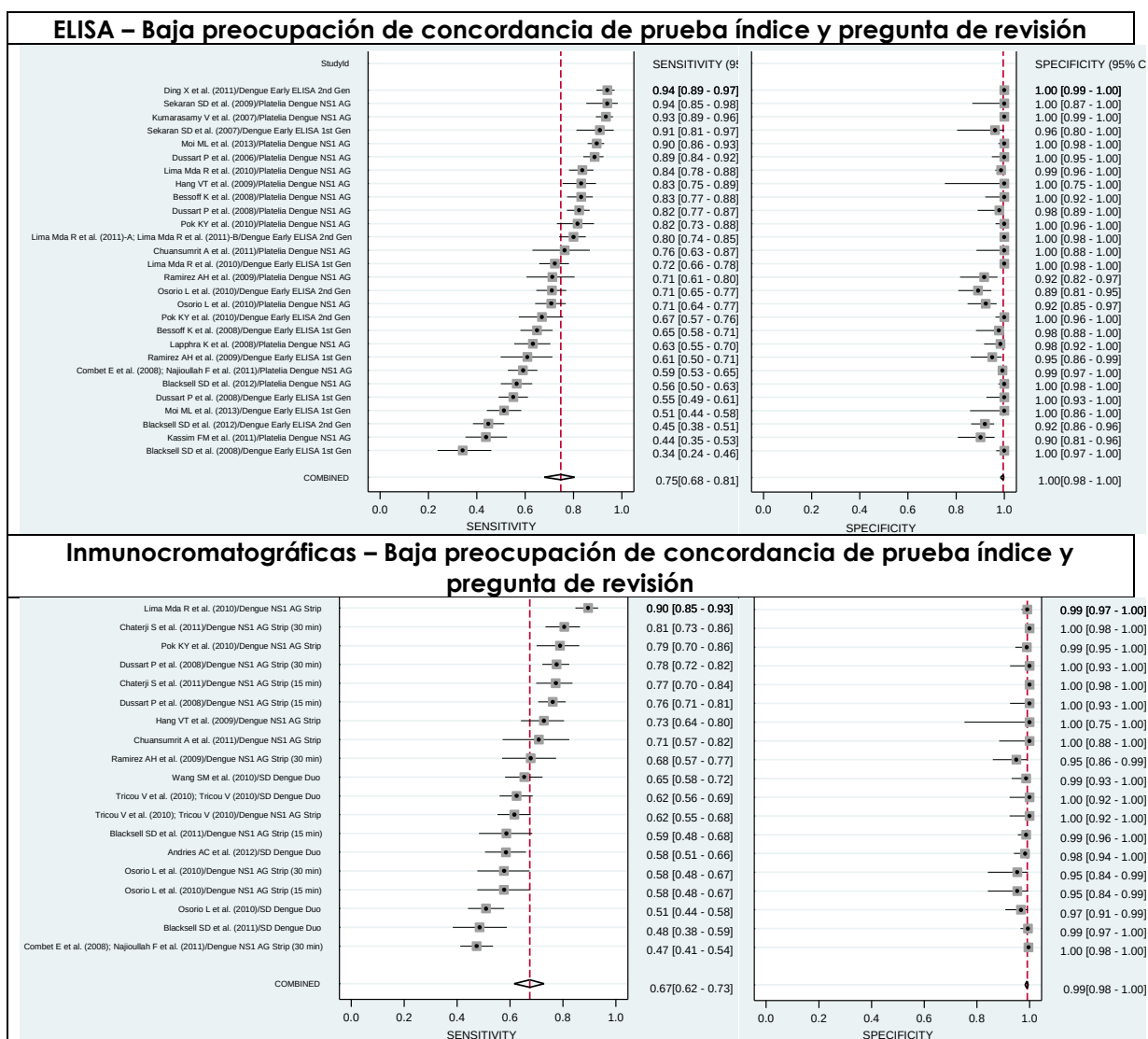
Figura 14. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo relacionado con prueba índice por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.





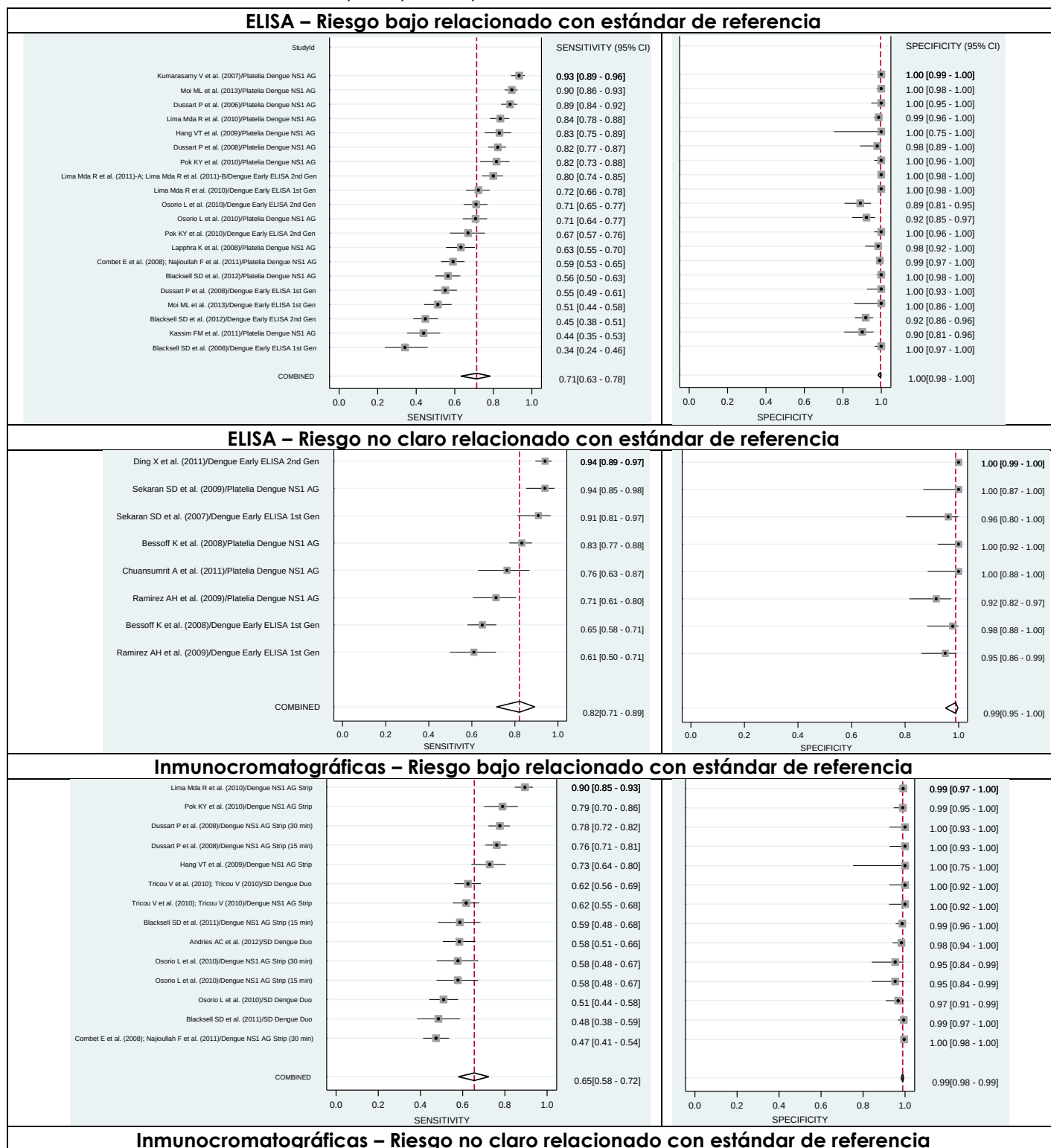
Inmunocromatográficas – Riesgo no claro relacionado con prueba índice				
Sensibilidad			Especificidad	
Dengue NS1 AG Strip				
Pok KY et al. (2010) (9):		0,79 (0,70 – 0,86)	0,99 (0,95 – 1,00)	
Lima Mda R et al. (2010) (52):		0,90 (0,85 – 0,93)	0,99 (0,97 – 1,00)	

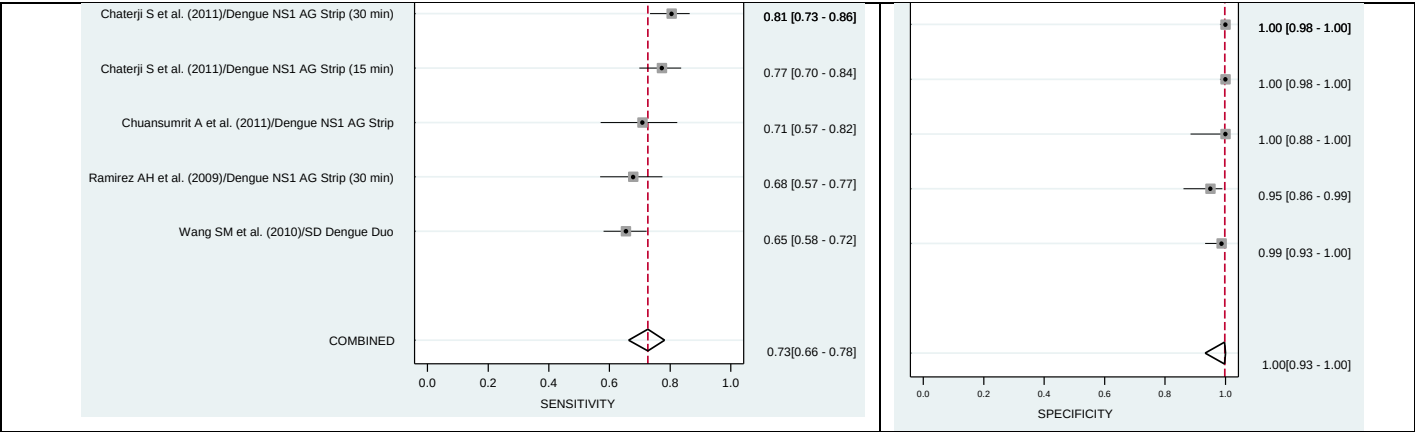
Figura 15. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por preocupación de concordancia de prueba índice y pregunta de revisión por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.*



* Los estudios incluidos en el meta-análisis todos tuvieron baja preocupación de concordancia de prueba índice y pregunta de revisión

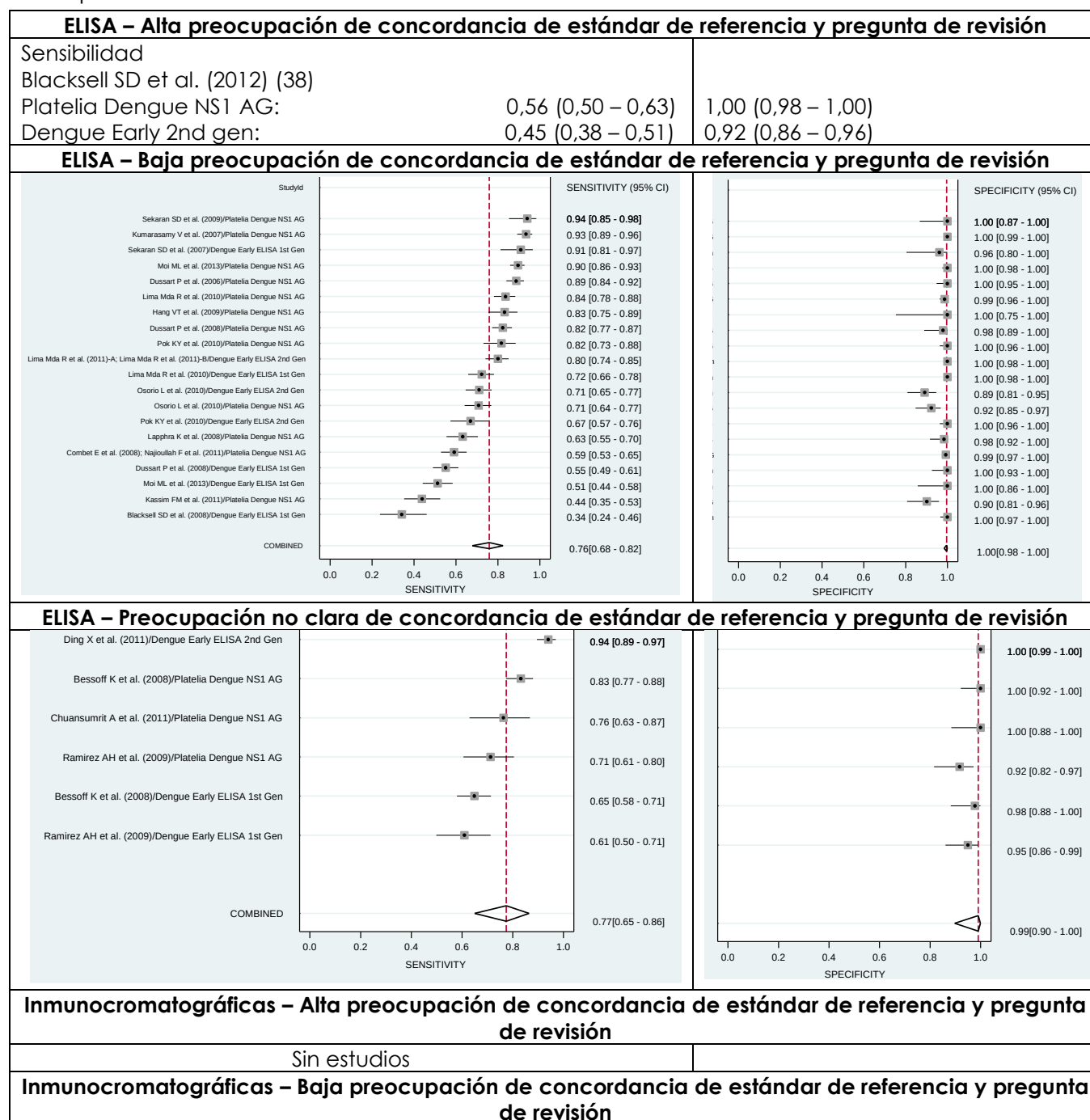
Figura 16. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo relacionado con estándar de referencia por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.

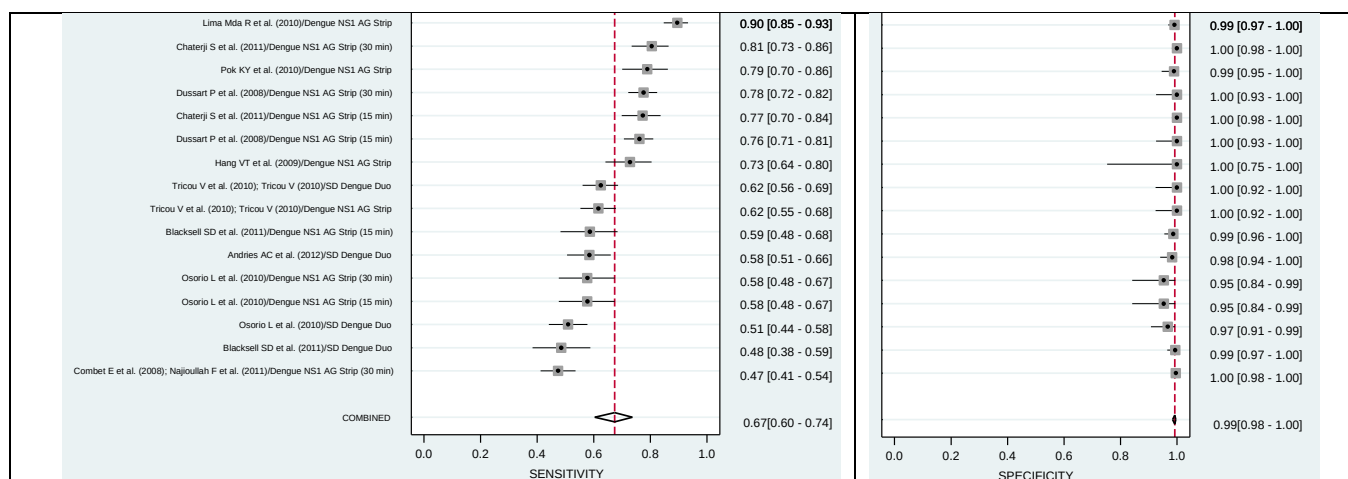




* De los estudios incluidos en el meta-análisis, ninguno tuvo riesgo alto relacionado con estándar de referencia

Figura 17. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por preocupación de concordancia de estándar de referencia y pregunta de revisión por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.

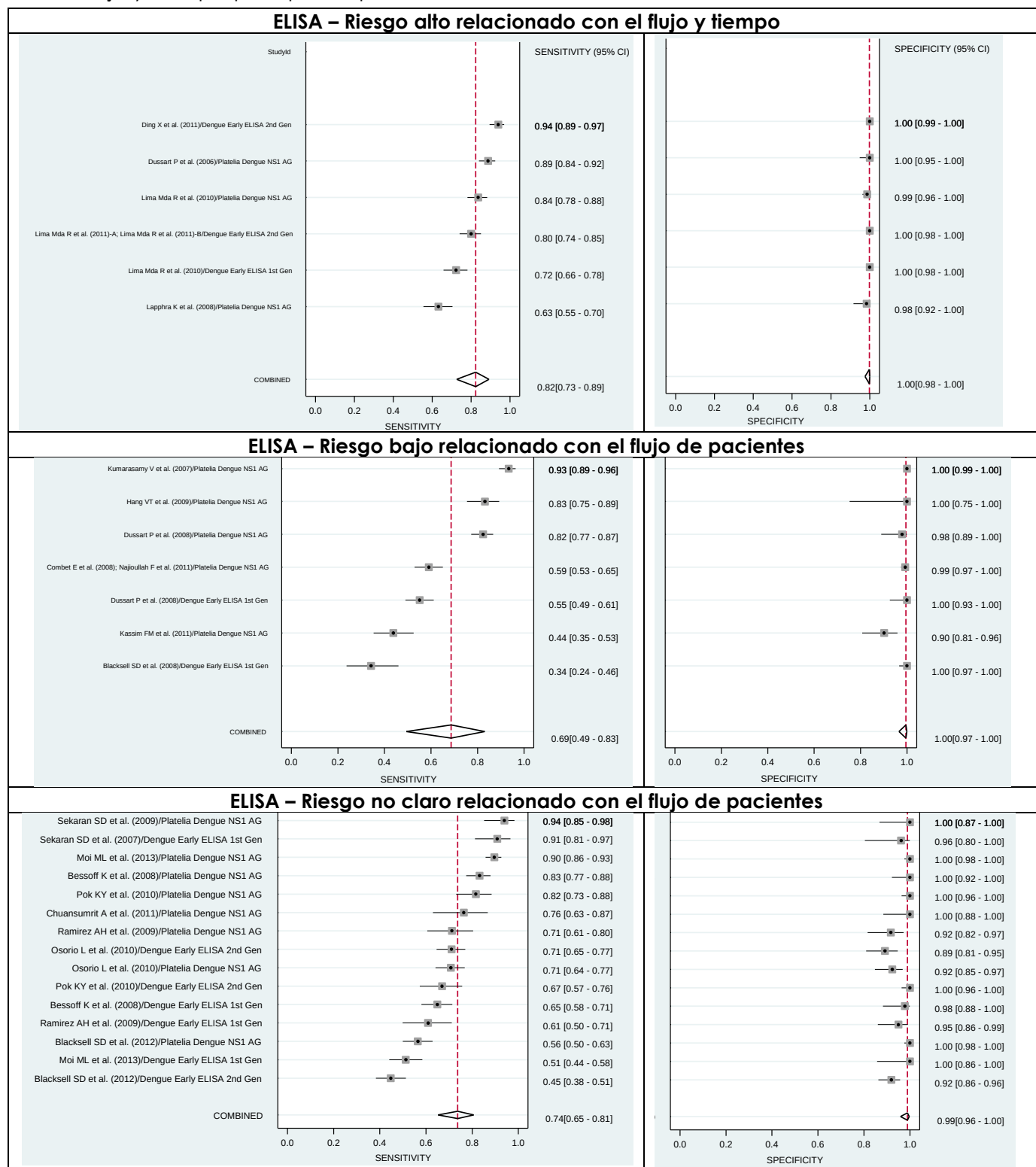




Inmunocromatográficas – Preocupación no clara de concordancia de estándar de referencia y pregunta de revisión

Sensibilidad		Especificidad
Ramirez AH et al. (2009) (11)		
Dengue NS1 AG Strip (30 min):	0.68 (0.57 – 0.77)	0.95 (0.86 – 0.99)
Chuansumrit A et al. (2011) (58)		
Dengue NS1 AG Strip:	0.71 (0.57 – 0.82)	1.00 (0.88 – 1.00)
Wang SM et al. (2010) (60)		
SD Dengue Duo:	0,65 (0,58 – 0,72)	0,99 (0,93 - 1,00)

Figura 18. Forest Plot de sensibilidad y especificidad por riesgo relacionado con el flujo y tiempo por tipo de pruebas incluidas en meta-análisis.



Inmunocromatográficas – Riesgo alto relacionado con el flujo de pacientes

Sensibilidad

Lima Mda R et al. (2010) (52)

Dengue NS1 AG Strip: 0,84 (0,78 – 0,88)

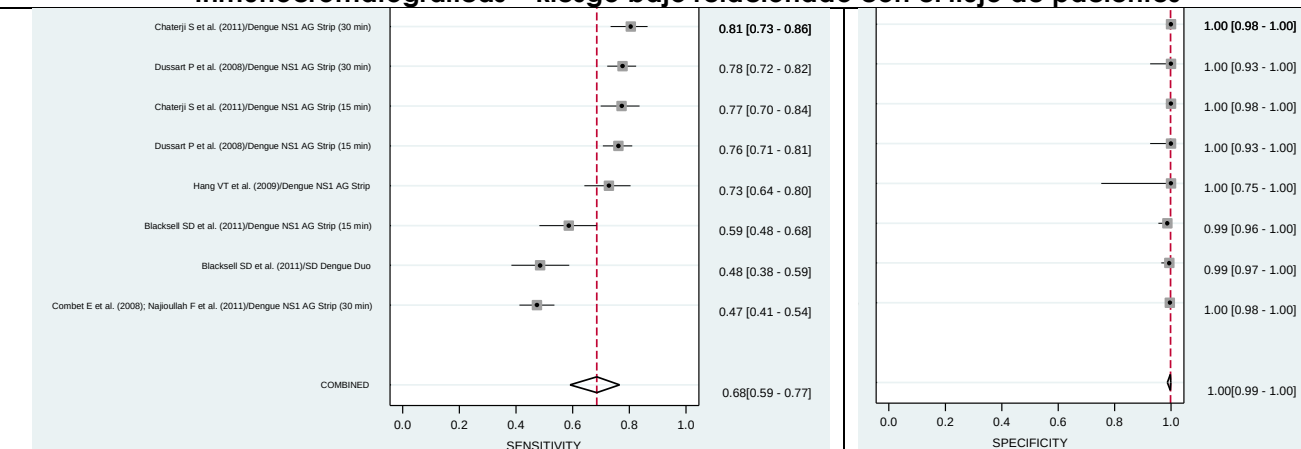
Especificidad

0,99 (0,96 – 1,00)

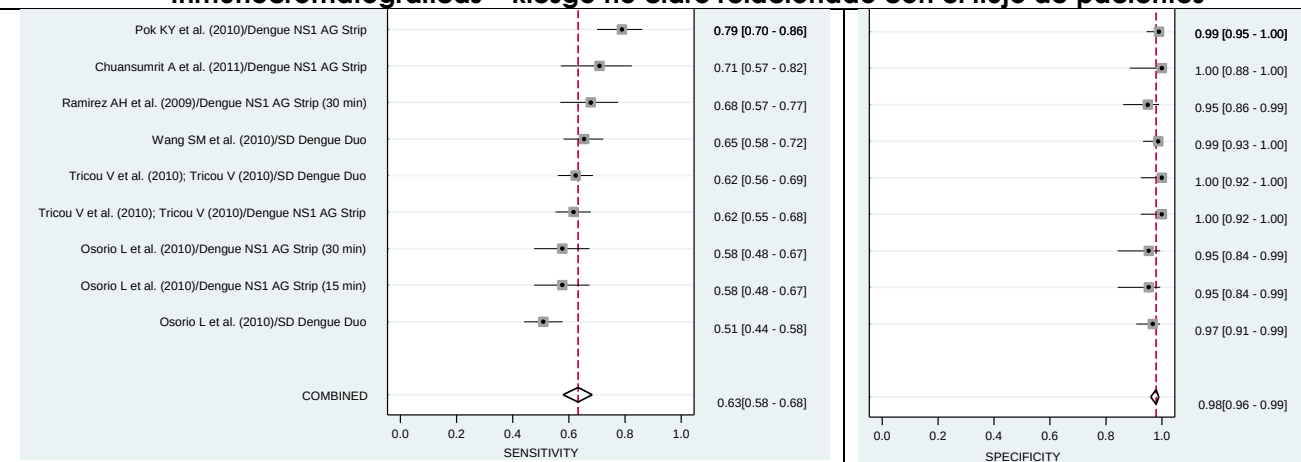
Andries AC et al. (2012) (47)

SD Dengue Duo: 0,58 (0,51 – 0,66) 0,98 (0,94 – 1,00)

Inmunocromatográficas – Riesgo bajo relacionado con el flujo de pacientes



Inmunocromatográficas – Riesgo no claro relacionado con el flujo de pacientes



13. ANEXOS

Anexo 1 . Formato de elegibilidad para los estudios seleccionados para la revisión sistemática.

ID	1. Andries AC et al. (2012) (47)
Nombre	Field evaluation and impact on clinical management of a rapid diagnostic kit that detects dengue NS1, IgM and IgG.
Diseño	Transversal – Casos y controles
Igual estándar de referencia para todos	No
Selección de individuos consecutiva?	No es claro
Pacientes	Las muestras vienen de dos diseños: el primero es cuasi transversal, con casos hospitalarios aleatorios, en dos sitios, la sala pediátrica de un hospital, y un instituto. Eran pacientes con fiebre menor igual a 7 días y un síntoma adicional entre (salpullido, dolor de cabeza severo, dolor retro-orbital, mialgia, dolor en articulaciones, sangrado). Estas muestras fueron tomadas en el período junio-octubre de 2011. El segundo son casos y controles (entre controles mujeres embarazadas) de un instituto, un panel retrospectivo. Las muestras eran del período 2008-2011. Habían muestras de diagnósticos diferenciales (mujeres embarazadas; P. vivax o falciparum, Orientia tutsugamushi, encefalitis japonesa, Chikungunya, Hepatitis C, meningo-encefalitis).
Prueba(s) índice(s)	SD BIOLINE Dengue Duo - Standard Diagnostic (Inmunocrom). Se siguen instrucciones de fabricante
Estándar de referencia	RT-PCR: solo en muestras agudas; convencional o un multiplex de tiempo real. Aislamiento viral: en muestras agudas, se usó para identificar el serotipo. MAC-ELISA IgM: para detectar Dengue y encefalitis japonesa. Resultado positivo cuando la densidad óptica mayor de 0,1 para dengue, y cuando la OD para Dengue fue mayor que la de la encefalitis japonesa. Todas las muestras. Inhibición de la hemaglutinación (HIA): determinar tipo de infección: primaria cuando títulos < 2560 asociada con un aumento de cuatro veces los títulos entre sueros agudos y convalescentes; secundaria primaria cuando títulos > 2560. Todas las muestras. Caso confirmado: positivo por RT-PCR o por cultivo o por seroconversión IgM en sueros pareados o por incremento de cuatro veces en los títulos por HIA. Caso probable: HI títulos >2560 sin

ID	1. Andries AC et al. (2012) (47)																																																																		
	incremento de 4 veces o IgM positivo en el suero agudo																																																																		
Resultados	<table> <tr> <td colspan="2"></td><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <td colspan="2"></td><th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> <tr> <td rowspan="3">SD BIOLINE Dengue Duo</td><td>Positivo</td><td>97</td><td>2</td><td>87</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>69</td><td>118</td><td>158</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>166</td><td>120</td><td>245</td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>Sensibilidad</td><td>58.4%</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>Especificidad</td><td>98.3%</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>VPP</td><td>98.0%</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>VPN</td><td>63.1%</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>LR+</td><td>35.1</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>LR-</td><td>0.42</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="2"></td><td>DOR</td><td>82.9</td><td></td></tr> </table>						Estándar de referencia					Positivo	Negativo	Total	SD BIOLINE Dengue Duo	Positivo	97	2	87	Negativo	69	118	158	Total	166	120	245								Sensibilidad	58.4%				Especificidad	98.3%				VPP	98.0%				VPN	63.1%				LR+	35.1				LR-	0.42				DOR	82.9	
		Estándar de referencia																																																																	
		Positivo	Negativo	Total																																																															
SD BIOLINE Dengue Duo	Positivo	97	2	87																																																															
	Negativo	69	118	158																																																															
	Total	166	120	245																																																															
		Sensibilidad	58.4%																																																																
		Especificidad	98.3%																																																																
		VPP	98.0%																																																																
		VPN	63.1%																																																																
		LR+	35.1																																																																
		LR-	0.42																																																																
		DOR	82.9																																																																
Seguimiento	1 pacientes excluido por resultado de prueba NS1 no reportado, 4 casos excluidos por resultados de pruebas IgM/IgG no reportados. Un caso de infección por dengue excluido.																																																																		
Financiamiento	Ministerio Francés de la Investigación, el cual no tuvo rol en el diseño de la investigación, recolección y análisis de la información, y la publicación de los resultados																																																																		
Conclusiones clave	Con un uso "adecuado", un resultado positivo del SD Bioline Dengue Duo (involucra NS1, IgM e IgG) sugiere un caso de dengue más un resultado negativo no descarta el dengue. Sin embargo los pediatras de Camboya confían en el diagnóstico clínico y eso reduce el impacto en el manejo clínico de los falsos negativos																																																																		
Mail contacto	Philippe Buchy (pbuchy@pasteur-kh.org)																																																																		

ID	2. Bessoff K et al. (2008) (16)																																																													
Nombre	Comparison of two commercially available dengue virus (DENV) NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assays using a single clinical sample for diagnosis of acute DENV infection.																																																													
Diseño	Casos y controles																																																													
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																													
Selección de individuos consecutiva?	No																																																													
Pacientes	Las muestras de suero humano son del centro de colección de referencia del CDC, San Juan-Puerto Rico, positivos por RT-PCR y aislamiento viral. Las muestras de suero negativos son descartadas por PCR y serología. Se desconoce el origen geográfico de la muestra. No se tiene información sobre la edad. Muestras de cinco días posteriores a la aparición de los síntomas. Las muestras consideraban los cuatro serotipos. Las muestras provienen de actividades de vigilancia epidemiológica 1998-2005.																																																													
Prueba(s) índice(s)	Pan-E Dengue Early ELISA - Panbio (ELISA): Optical Density (OD) ratios: <0,9 negativo; 0,9 a <1,1 equívocos; >1,0 positivos Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): OD ratios <0,5 negativo; 0,5 a <1,0 equívocos; >1,0 positivos																																																													
Estándar de referencia	- Aislamiento viral - RT-PCR - IgG (ELISA): en muestras positivas, para determinar infección secundaria - IgM-MAC ELISA																																																													
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th colspan="2"></th><th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Pan-E Dengue Early ELISA</td><td>Positivo</td><td>135</td><td>1</td><td>136</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>73</td><td>44</td><td>117</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>208</td><td>45</td><td>253</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>64.9%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>97.8%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>99.3%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>37.6%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>29.2</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.4</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>81.4</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia					Positivo	Negativo	Total	Pan-E Dengue Early ELISA	Positivo	135	1	136	Negativo	73	44	117	Total	208	45	253		Sensibilidad	64.9%				Especificidad	97.8%				VPP	99.3%				VPN	37.6%				LR+	29.2				LR-	0.4				DOR	81.4		
		Estándar de referencia																																																												
		Positivo	Negativo	Total																																																										
Pan-E Dengue Early ELISA	Positivo	135	1	136																																																										
	Negativo	73	44	117																																																										
	Total	208	45	253																																																										
	Sensibilidad	64.9%																																																												
	Especificidad	97.8%																																																												
	VPP	99.3%																																																												
	VPN	37.6%																																																												
	LR+	29.2																																																												
	LR-	0.4																																																												
	DOR	81.4																																																												

ID	2. Bessoff K et al. (2008) (16)				
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	173	0	173
		Negativo	35	45	80
		Total	208	45	253
			Sensibilidad	83.2%	
			Especificidad	100.0%	
			VPP	100.0%	
			VPN	56.3%	
			LR+	***	
			LR-	0.2	
			DOR	***	
Seguimiento	No se mencionan exclusiones en el estudio				
Financiamiento	Sanofi Pasteur y Panbio proporcionaron los kits de Platelia y Pan-E dengue early ELISA respetivamente. Parte de la investigación fue financiada por una designación al Programa de Participación de Investigación en los Centros de Control y Prevención de la Enfermedad (CDC) administrado por el Instituto Oak Ridge para la ciencia y educación a través de un acuerdo interagencias entre el Departamento de Energía de Estados Unidos y el CDC.				
Conclusiones clave	El NS1 mediante ELISA es una herramienta útil "que puede mejorar los algoritmos de prueba" para diagnosticar infección por dengue en muestras individuales en fase aguda y convalescente temprana.				
Mail contacto	Elizabeth Hunsperger (enh4@cdc.gov)				

ID	3. Blacksell SD et al. (2008) (18)																								
Nombre	Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos.																								
Diseño	Transversal																								
Igual estándar de referencia para todos	Si																								
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																								
Pacientes	Estudio realizado en el Hospital Mahosot, Vientiane, Laos, en el período septiembre-2004 a septiembre 2005. Los pacientes en el estudio tenían sospecha de dengue según guía de OMS de 1997: fiebre aguda y 2 o más de los sgtes síntomas: dolor de cabeza, dolor retro-orbital, mialgia, artralgia, salpullido, manifestaciones hemorrágicas, y leucopenia) En el estudio se consideraron los 4 serotipos de dengue. Hubo pacientes con diagnóstico diferencial de: fiebre Tsutsugamushi (scrub typhus), tifus murino, encefalitis japonesa, septicemia Streptococcus pyogenes.																								
Prueba(s) índice(s)	Panbio Dengue NS1 Antigen Capture ELISA (ELISA): unidades panbio: <9.0 negativos, 9.0-11.0 equívocos, y >11.0 positivos; en un resultado equívoco se realizó de nuevo la prueba																								
Estándar de referencia	IgM (ELISA) IgG (ELISA) - Dengue primario agudo si en la muestra de ingreso IgM ELISA <15 U y en la muestra convalescente > 30 U (con anticuerpos de dengue IgM mayores a IgM de encefalitis japonesa) - Dengue secundario agudo si en muestra de admisión DEN MAC ELISA en la muestra de admisión fue <40 U, el ratio de DEN GAC ELISA en la muestra convalescente comparada con la aguda fue > 2 y el resultado de DEN GAC ELISA en la muestra convalescente fue >100. - Infecciones primaria y secundarias cuando la razón de anticuerpos IgM a IgG fue >1,8 a <1,8 respectivamente RT-PCR: para identificar serotipo (no para diagnóstico de dengue)																								
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Panbio Dengue NS1 AG Capture ELISA</td><td>Positivo</td><td>26</td><td>0</td><td>26</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>50</td><td>108</td><td>158</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>76</td><td>108</td><td>184</td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Panbio Dengue NS1 AG Capture ELISA	Positivo	26	0	26	Negativo	50	108	158	Total	76	108	184
		Estándar de referencia																							
		Positivo	Negativo	Total																					
Panbio Dengue NS1 AG Capture ELISA	Positivo	26	0	26																					
	Negativo	50	108	158																					
	Total	76	108	184																					

ID	3. Blacksell SD et al. (2008) (18)			
		Sensibilidad	34.2%	
		Especificidad	100.0%	
		VPP	100.0%	
		VPN	68.4%	
		LR+	***	
		LR-	0.7	
		DOR	***	
Seguimiento	Se excluye un caso confirmado de dengue por que no se pudo confirmar por NS1/IgM			
Financiamiento	Wellcome Trust de Gran Bretaña. Panbio proporcionó kits para propósitos de evaluación.			
Conclusiones clave	Los resultados de este estudio demuestran que una prueba comercial ELISA para antígeno NS1, especialmente cuando se utiliza con una prueba ELISA de captura de IgM, es suficientemente sensible y específico para ser clínicamente informativo en un escenario endémico.			
Mail contacto	Stuart D. Blacksell (stuart@tropmedres.ac)			

ID	4. Blacksell SD et al. (2011) (42)																																			
Nombre	Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: the need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy.																																			
Diseño	Transversal																																			
Igual estándar de referencia para todos	Si																																			
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																			
Pacientes	Estudio en el cual se evalúan tres pruebas índice en el Hospital North Colombo Teaching en Sri Lanka en el período junio-2006 a junio-2007, para mayores de 16 años. Las muestras fueron colectadas en la admisión y 2-4 semanas después en el período de convalecencia. La mediana de la edad fue 30 años (RIC 24-46 años); en hombres fue 33 años (RIC 24-40) y en mujeres 42 años (RIC 34-54). El único síntoma para inclusión en el estudio fue fiebre de mayor de 38°C. Las muestras contenían los cuatro serotipos. En el estudio se incluyeron pacientes con los siguientes diagnósticos diferenciales: chikungunya, leptospirosis, bacteremias, tifus de las malezas, fiebre Q, tuberculosis, infección del tracto urinario, malaria, fiebre con manchas.																																			
Prueba(s) índice(s)	Dengue Duo - Standard Diagnostics (Inmunocrom): Prueba que combina antígeno NS1 y combo IgM/IgG, se presentan resultados del componente NS1 Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min (Inmunocrom) Panbio dengue NS1 antigen strip (Inmunocrom)																																			
Estándar de referencia	IgM/IgG (ELISA): para diagnóstico e identificación de infección (primaria/secundaria) RT-PCR: muestra positiva para confirmar serotipo																																			
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue Duo</td><td>Positivo</td><td>48</td><td>1</td><td>49</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>51</td><td>159</td><td>210</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>99</td><td>160</td><td>259</td></tr> <tr> <td rowspan="4"></td><td>Sensibilidad</td><td>48.5%</td><td colspan="2" rowspan="4"></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>99.4%</td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>98.0%</td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>75.7%</td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue Duo	Positivo	48	1	49	Negativo	51	159	210	Total	99	160	259		Sensibilidad	48.5%			Especificidad	99.4%	VPP	98.0%	VPN	75.7%
		Estándar de referencia																																		
		Positivo	Negativo	Total																																
Dengue Duo	Positivo	48	1	49																																
	Negativo	51	159	210																																
	Total	99	160	259																																
	Sensibilidad	48.5%																																		
	Especificidad	99.4%																																		
	VPP	98.0%																																		
	VPN	75.7%																																		

ID	4. Blacksell SD et al. (2011) (42)				
		LR+	77.6		
		LR-	0.5		
		DOR	149.6		
				Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo	Total
	Dengue NS1 AG Strip (15 min)	Positivo	58	2	60
		Negativo	41	158	199
		Total	99	160	259
		Sensibilidad	58.6%		
		Especificidad	98.8%		
		VPP	96.7%		
		VPN	79.4%		
		LR+	46.9		
		LR-	0.4		
		DOR	111.8		
				Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo	Total
	Panbio dengue NS1 AG strip	Positivo	58	11	69
		Negativo	41	149	190
		Total	99	160	259
		Sensibilidad	58.6%		
		Especificidad	93.1%		
		VPP	84.1%		
		VPN	78.4%		
		LR+	8.5		
	LR-	0.4			
	DOR	19.2			
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis				
Financiamiento	Estudio financiado con fondos del Decanato de Postgrado de Medicina de Defensa del Reino Unido, la Universidad de Kelaniya, y el Wellcome Trust de Gran Bretaña.				
Conclusiones clave	Este estudio provee una fuerte evidencia del valor de combinar pruebas de detección de antígeno de dengue y pruebas basadas				

ID	4. Blacksell SD et al. (2011) (42)
	en anticuerpos en un formato de prueba rápida para el diagnóstico agudo de dengue. La sensibilidad de pruebas basadas en el antígeno NS1 fue alta en la fase aguda.
Mail contacto	Stuart D. Blacksell (stuart@tropmedres.ac)

ID	5. Blacksell SD et al. (2012) (38)																																																											
Nombre	Comparison of seven commercial antigen and antibody enzyme-linked immunosorbent assays for detection of acute dengue infection.																																																											
Diseño	Casos y controles																																																											
Igual estándar de referencia para todos	No																																																											
Selección de individuos consecutiva?	No																																																											
Pacientes	El estudio evaluó el rendimiento diagnóstico de 7 pruebas diagnósticas, 3 de ellas detectaban antígeno NS1. El panel de muestras tenía tres fuentes: muestras de fuerzas armadas de Tailandia (dengue); muestra de donantes sanos de Instituto Infantil tailandés; y muestras negativas de estudio de Fiebre Ragama en un hospital en Sri Lanka. En el estudio se incluyeron pacientes con diagnósticos diferenciales: chikungunya, leptospirosis, bacteremia, tifus de los matorrales, fiebre Q																																																											
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 AG ELISA - Standard Diagnostics (ELISA) Panbio Dengue Early ELISA 2nd generation (ELISA) Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA) Para las tres pruebas se siguen instrucciones de fabricante																																																											
Estándar de referencia	IgM MAC ELISA Sueros pareados IgG GAC ELISA Sueros pareados RT-PCR: para identificar serotipos																																																											
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue NS1 AG ELISA</td><td>Positivo</td><td>132</td><td>2</td><td>134</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>107</td><td>146</td><td>253</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>239</td><td>148</td><td>387</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>55.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>98.6%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>98.5%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>57.7%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>40.9</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.5</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>90.1</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue NS1 AG ELISA	Positivo	132	2	134	Negativo	107	146	253	Total	239	148	387		Sensibilidad	55.2%				Especificidad	98.6%				VPP	98.5%				VPN	57.7%				LR+	40.9				LR-	0.5				DOR	90.1		
		Estándar de referencia																																																										
		Positivo	Negativo	Total																																																								
Dengue NS1 AG ELISA	Positivo	132	2	134																																																								
	Negativo	107	146	253																																																								
	Total	239	148	387																																																								
	Sensibilidad	55.2%																																																										
	Especificidad	98.6%																																																										
	VPP	98.5%																																																										
	VPN	57.7%																																																										
	LR+	40.9																																																										
	LR-	0.5																																																										
	DOR	90.1																																																										

ID	5. Blacksell SD et al. (2012) (38)				
	Panbio Dengue Early ELISA 2nd gen.		Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
		Positivo	107	12	119
		Negativo	132	136	268
		Total	239	148	387
		Sensibilidad	44.8%		
		Especificidad	91.9%		
		VPP	89.9%		
		VPN	50.7%		
	Platelia Dengue NS1 AG	LR+	5.5		
		LR-	0.6		
		DOR	9.2		
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
		Positivo	135	0	135
		Negativo	104	148	252
		Total	239	148	387
		Sensibilidad	56.5%		
		Especificidad	100.0%		
		VPP	100.0%		
		VPN	58.7%		
		LR+	***		
		LR-	0.4		
		DOR	***		
Seguimiento	71 pacientes se excluyen del análisis de sensibilidad por serotipo; dado que se evaluaron también pruebas de detección de anticuerpos IgM e IgG, no se tomaron en cuenta las 239 muestras en el egreso que si evaluaron estas pruebas				
Financiamiento	Estudio financiado con fondos del Decanato de Postgrado de Medicina de Defensa del Reino Unido, la Universidad de Kelaniya, y el Wellcome Trust de Gran Bretaña (enuncian que no hay conflicto de interés)				
Conclusiones clave	Dado que la sensibilidad de pruebas basadas en el antígeno NS1 fue importante en la fase aguda, y la detección de anticuerpos fue				

ID	5. Blacksell SD et al. (2012) (38)
	sensible en la fase convalesciente, este estudio provee una fuerte evidencia del valor de combinar pruebas de detección de antígeno de dengue y pruebas basadas en anticuerpos en un formato de prueba rápida para el diagnóstico agudo de dengue.
Mail contacto	Stuart D. Blacksell (stuart@tropmedres.ac)

ID	6. Chatterji S et al. (2011) (61)																																																		
Nombre	Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults.																																																		
Diseño	Casos y controles																																																		
Igual estándar de referencia para todos	Si																																																		
Selección de individuos consecutiva?	Si																																																		
Pacientes	El estudio se realizó en policlínicas comunitarias de Singapur, en pacientes adultos (18 y más años), con máximo 3 días de fiebre (37,5oC o más). Las muestras positivas tenían serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3. Se hizo cegamiento para aquellos que fueran a realizar la evaluación de la prueba rápida NS1.																																																		
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min (Inmunocrom) Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min (Inmunocrom) Lecturas a los 15 y 30 minutos, realizadas por dos técnicos de manera independiente, quienes no conocían el estado del paciente, si las lecturas no eran similares se interpretaban como equívocas																																																		
Estándar de referencia	RT-PCR: QIAamp Viral RNA mini kit (Qiagen) Aislamiento viral: los antígenos del virus de dengue, fueron detectados usando un ensayo de inmunofluorescencia en conjunción con anticuerpos monoclonales de flavivirus, específicos de dengue y de serotipo de dengue anti-DENV IgM (ELISA): se siguen instrucciones de fabricantes anti-DENV IgG (ELISA): se siguen instrucciones de fabricantes																																																		
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue NS1 AG Strip (15 min)</td><td>Positivo</td><td>119</td><td>0</td><td>119</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>35</td><td>200</td><td>235</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>154</td><td>200</td><td>354</td></tr> <tr> <td rowspan="5"></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Sensibilidad</td><td>77.3%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>85.1%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue NS1 AG Strip (15 min)	Positivo	119	0	119	Negativo	35	200	235	Total	154	200	354						Sensibilidad	77.3%			Especificidad	100.0%			VPP	100.0%			VPN	85.1%				LR+	***		
		Estándar de referencia																																																	
		Positivo	Negativo	Total																																															
Dengue NS1 AG Strip (15 min)	Positivo	119	0	119																																															
	Negativo	35	200	235																																															
	Total	154	200	354																																															
	Sensibilidad	77.3%																																																	
	Especificidad	100.0%																																																	
	VPP	100.0%																																																	
	VPN	85.1%																																																	
	LR+	***																																																	

ID	6. Chaterji S et al. (2011) (61)				
		LR-	0.2		
		DOR	***		
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Dengue NS1 AG Strip (30 min)	Positivo	124	0	124
		Negativo	30	200	230
		Total	154	200	354
		Sensibilidad	80.5%		
		Especificidad	100.0%		
		VPP	100.0%		
		VPN	87.0%		
		LR+	***		
		LR-	0.2		
		DOR	***		
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis				
Financiamiento	Estudio financiado por el Consejo Nacional de Investigación Médica de Singapur				
Conclusiones clave	La prueba NS1 Strip tuvo una especificidad alta, pero su sensibilidad fue significativamente más baja en infecciones secundarias que en infecciones primarias. El NS1 Strip puede ser usado para confirmar infección por dengue, teniendo precaución en regiones endémicas				
Mail contacto	Eng-Eong Ooi (engeong.ooi@duke-nus.edu.sg)				

ID	7. Chuansumrit A et al. (2011) (58)																																																											
Nombre	Dengue nonstructural protein 1 antigen in the urine as a rapid and convenient diagnostic test during the febrile stage in patients with dengue infection.																																																											
Diseño	Transversal																																																											
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																											
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																											
Pacientes	El estudio se realizó en el Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Hospital Ramathibodi, en pacientes admitidos con sospecha de dengue (no especifican síntomas) en el período marzo 2009 a Julio 2011, con muestras de 2 a 10 días de fiebre. 30 pacientes negativos. El rango de edad de los pacientes fue de 6 meses a 18 años. En los pacientes positivos se encontraron los cuatro serotipos.																																																											
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad (Inmunocrom) Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA)																																																											
Estándar de referencia	Aislamiento viral IgM/IgG: si el ratio mayor igual 1,8, se establece infección primaria																																																											
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue NS1 AG Strip</td><td>Positivo</td><td>39</td><td>0</td><td>39</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>16</td><td>30</td><td>46</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>55</td><td>30</td><td>85</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>70.9%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>65.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.3</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue NS1 AG Strip	Positivo	39	0	39	Negativo	16	30	46	Total	55	30	85		Sensibilidad	70.9%				Especificidad	100.0%				VPP	100.0%				VPN	65.2%				LR+	***				LR-	0.3				DOR	***		
		Estándar de referencia																																																										
		Positivo	Negativo	Total																																																								
Dengue NS1 AG Strip	Positivo	39	0	39																																																								
	Negativo	16	30	46																																																								
	Total	55	30	85																																																								
	Sensibilidad	70.9%																																																										
	Especificidad	100.0%																																																										
	VPP	100.0%																																																										
	VPN	65.2%																																																										
	LR+	***																																																										
	LR-	0.3																																																										
	DOR	***																																																										

ID	7. Chuansumrit A et al. (2011) (58)			
			Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo
			Total	
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	42	0
		Negativo	13	30
		Total	55	30
			85	
			Sensibilidad	76.4%
			Especificidad	100.0%
			VPP	100.0%
			VPN	69.8%
			LR+	***
			LR-	0.2
			DOR	***
Seguimiento	No se menciona exclusión de casos			
Financiamiento	Thailand Research Fund-Senior Research Scholar 2006 (A.C.); Oficina de la Comisión de educación superior; Universidad de Mahidol (bajo la Iniciativa de Investigación de Universidades Nacionales a A. Chuansumrit)			
Conclusiones clave	La detección de casos de dengue fue menos sensible para la prueba de NS1 en suero (NS1 Ag Strip) que en muestras de orina.			
Mail contacto	Ampaiwan Chuansumrit (raajs@mahidol.ac.th)			

ID	8. Combet E et al. (2008) (50); Najioullah F et al. (2011) (51)																															
Nombre	Evaluation of antigen detection NS1 in the biological precocious diagnosis of dengue [Evaluation de la détection de l'antigène NS1 dans le diagnostic biologique précoce de la dengue]. Prospective evaluation of nonstructural 1 enzyme-linked immunosorbent assay and rapid immunochromatographic tests to detect dengue virus in patients with acute febrile illness.																															
Diseño	Transversal																															
Igual estándar de referencia para todos	Si																															
Selección de individuos consecutiva?	Si																															
Pacientes	La información proviene de un brote de dengue en Martinica, con datos de la red de vigilancia epidemiológica en el período octubre-noviembre de 2007. La mediana de edad de los pacientes fue (167 niños y 393 adultos). El síntoma para inclusión de los pacientes fue fiebre aguda (> 38,4 C, menos de 8 días). En los pacientes positivos se encontró el serotipo DENV-2.																															
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min (Inmunocrom): ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral rápido LFIA Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): Inmunoensayo enzimático de microplato de formato sandwich empleando anticuerpos monoclonales de murina . Para determinar resultados positivos, negativos e indeterminados, se sigue instrucciones de fabricante.																															
Estándar de referencia	• SuperScript One-Step RT-PCR (Invitrogen France): extracción de RNA viral según instrucción de fabricantes • IgM antibody-capture MAC-ELISA (Panbio): si la razón es mayor a 1,1, según fabricante, es caso positivo • IgG-capture (ELISA-Panbio): si la razón es mayor a 2,2, según fabricante, es caso positivo Algoritmo: se realiza RT-PCR hasta día 8 de fiebre y es la prueba confirmatoria. Las pruebas IgM e IgG se utilizan para identificar casos primarios o secundarios.																															
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue NS1 AG Strip (30 min)</td><td>Positivo</td><td>125</td><td>1</td><td>126</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>139</td><td>272</td><td>411</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>264</td><td>273</td><td>537</td></tr> <tr> <td rowspan="2"></td><td>Sensibilidad</td><td>47.3%</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>99.6%</td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue NS1 AG Strip (30 min)	Positivo	125	1	126	Negativo	139	272	411	Total	264	273	537		Sensibilidad	47.3%			Especificidad	99.6%
		Estándar de referencia																														
		Positivo	Negativo	Total																												
Dengue NS1 AG Strip (30 min)	Positivo	125	1	126																												
	Negativo	139	272	411																												
	Total	264	273	537																												
	Sensibilidad	47.3%																														
	Especificidad	99.6%																														

ID	8. Combet E et al. (2008) (50); Najioullah F et al. (2011) (51)				
		VPP	99.2%		
		VPN	66.2%		
		LR+	129.3		
		LR-	0.5		
		DOR	244.6		
	Platelia Dengue NS1 AG		Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
		Positivo	156	2	158
		Negativo	108	271	379
		Total	264	273	537
		Sensibilidad	59.1%		
		Especificidad	99.3%		
		VPP	98.7%		
		VPN	71.5%		
		LR+	80.7		
		LR-	0.4		
		DOR	195.7		
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis				
Financiamiento	No se mencionan fuentes de financiamiento				
Conclusiones clave	Los reportes de los resultados de ensayos NS1 para detectar dengue deberían especificar cuales resultados negativos no descartan infección por dengue. Se requieren investigaciones adicionales en caso de enfermedad severa.				
Mail contacto	Raymond Cesaire (raymond.cesaire@chu-fortdefrance.fr)				

ID	9. Ding X et al. (2011) (40)																																													
Nombre	Full serotype- and group-specific NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assay for rapid differential diagnosis of dengue virus infection.																																													
Diseño	Casos y controles																																													
Igual estándar de referencia para todos	No																																													
Selección de individuos consecutiva?	No																																													
Pacientes	Las muestras análisis se conformaron de tres fuentes: Guangzhou (2006), Guangdong (2001), Guangzhou (2009). No hay dato de edad ni de síntoma, pacientes con 1 a 7 días de enfermedad. En los pacientes positivos se encontraron los serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3. Para los casos negativos se utilizaron muestras de pacientes sanos o con otras enfermedades febriles.																																													
Prueba(s) índice(s)	ELISA Elaborado por autores-Dengue específico (ELISA): fue elaborada por los autores, para detectar el antígeno NS1, específicas para cada serotipo Pan-E Dengue Early ELISA - Panbio (ELISA)																																													
Estándar de referencia	Aislamiento viral RT-PCR IgM - ELISA (Panbio) IgG - ELISA (Panbio) Tipo de infección: Infección primaria: suero positivo IgM, anticuerpos negativos para IgG, o una prueba IgG negativa para una muestra tomada 3-4 días desde el inicio de la enfermedad con seroconversión en las muestras de fase convalescente. Infección secundaria: IgG positivo sin importar resultado de prueba IgM.																																													
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ELISA elaborado por autores</td><td>Positivo</td><td>156</td><td>1</td><td>157</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>4</td><td>605</td><td>609</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>160</td><td>606</td><td>766</td></tr> <tr> <td rowspan="5"></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Sensibilidad</td><td>98.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>99.4%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>99.3%</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	ELISA elaborado por autores	Positivo	156	1	157	Negativo	4	605	609	Total	160	606	766						Sensibilidad	98.0%			Especificidad	100.0%			VPP	99.4%			VPN	99.3%		
		Estándar de referencia																																												
		Positivo	Negativo	Total																																										
ELISA elaborado por autores	Positivo	156	1	157																																										
	Negativo	4	605	609																																										
	Total	160	606	766																																										
	Sensibilidad	98.0%																																												
	Especificidad	100.0%																																												
	VPP	99.4%																																												
	VPN	99.3%																																												

ID	9. Ding X et al. (2011) (40)			
		LR+	590.8	
		LR-	0.03	
		DOR	23595	
			Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo
			Total	
	Panbio NS1	Positivo	172	0
	ELISA	Negativo	11	306
		Total	183	306
				489
		Sensibilidad	94.0%	
		Especificidad	100.0%	
		VPP	100.0%	
		VPN	96.5%	
		LR+	***	
		LR-	0.1	
		DOR	***	
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis			
Financiamiento	Estudio respaldado por beca 30725031 de la Fundación de Científicos Jóvenes Excepcionales de China; por beca IRT0731 del Programa para equipos de investigación innovativa en escolares y en universidad de Changjiang (PCSIRT), y beca 2009ZX10004-306 del Proyecto Nacional Principal de Ciencia y Tecnología de China			
Conclusiones clave	La prueba ELISA elaborada por los autores en base a anticuerpos monoclonales para cualquier serotipo, y específica por serotipo, podría proporcionar herramientas para la detección temprana y la serotipificación de la infección por dengue, la cual es preferible al RT-PCR para el rápido diagnóstico diferencial de la infección por virus de dengue en el campo			
Mail contacto	Xiaoyan Che (chexiaoyan@126.com)			

ID	10. Dussart P et al. (2006) (21)																																																					
Nombre	Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum.																																																					
Diseño	Casos y controles																																																					
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																					
Selección de individuos consecutiva?	No																																																					
Pacientes	Las muestras provienen del Centro Nacional de Referencia Francés, región Antillas-Guyana. Los pacientes que tuvieron una mediana de edad de 33 años (rango 17-49 años) presentaron síntomas de fiebre, dolor de cabeza, mialgia, y/o artralgia, con o sin erupciones y manifestaciones hemorrágicas menores. En las muestras positivas aparecían los 4 serotipos. En algunos pacientes negativos para dengue se presentó fiebre amarilla.																																																					
Prueba(s) índice(s)	Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): se siguen instrucciones de fabricante, puntos de corte OD (Optical density) menor a 0,5, entre 0,5 y 1, y 1 y más (negativo, equivoco, y positivo), en casos de equivocados, se realiza de nuevo la prueba																																																					
Estándar de referencia	RT-PCR : sueros en fase aguda Aislamiento viral: sueros en fase aguda IgM MAC ELISA: sueros fase aguda y convaleciente (en resultados no aparece)																																																					
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"></td><td>Positivo</td><td>212</td><td>0</td><td>212</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>27</td><td>70</td><td>97</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>239</td><td>70</td><td>309</td></tr> <tr> <td rowspan="7"></td><td>Sensibilidad</td><td>88.7%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>72.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR-</td><td>0.1</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>DOR</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total		Positivo	212	0	212	Negativo	27	70	97	Total	239	70	309		Sensibilidad	88.7%			Especificidad	100.0%			VPP	100.0%			VPN	72.2%			LR+	***			LR-	0.1			DOR	***		
		Estándar de referencia																																																				
		Positivo	Negativo	Total																																																		
	Positivo	212	0	212																																																		
	Negativo	27	70	97																																																		
	Total	239	70	309																																																		
	Sensibilidad	88.7%																																																				
	Especificidad	100.0%																																																				
	VPP	100.0%																																																				
	VPN	72.2%																																																				
	LR+	***																																																				
	LR-	0.1																																																				
	DOR	***																																																				
Seguimiento	4 muestras de suero confirmadas positivas por dengue fueron excluidos por un resultado equivoco de la prueba Platelia NS1 Ag (una de serotipo DENV-2, dos de serotipo DENV-3, una de serotipo																																																					

ID	10. Dussart P et al. (2006) (21)
	DENV-4)
Financiamiento	Los Kits de Platelia Dengue NS1 Ag Kits fueron proporcionados por Laboratorios Bio-Rad.
Conclusiones clave	La detección de antígeno NS1 con el kit Platelia Dengue NS1 Ag podría ser usada para probar en primera línea para infección aguda por virus de dengue en laboratorios de diagnóstico clínico
Mail contacto	Philippe Dussart (pdussart@pasteur-cayenne.fr)

ID	11. Dussart P et al. (2008) (17)																																																							
Nombre	Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum.																																																							
Diseño	Casos y controles																																																							
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																							
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																							
Pacientes	Las muestras eran de Centro Nacional de Referencia Francés de la región Antillas-Guyana, pertenecientes a pacientes con "enfermedad parecida al dengue", en fase aguda (no se menciona cuantos días). No se encuentra dato de edad de los pacientes. En las muestras positivas se encontraban los cuatro serotipos. En algunos casos negativos se encontraron IgM encefalitis San Luis y antígeno de fiebre amarilla.																																																							
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min (Inmunocrom) Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min (Inmunocrom) Pan-E Dengue Early ELISA - Panbio (ELISA): instrucciones del fabricante: unidades PanBio menores a 9,0 negativos; entre 9.0 y 1,1 equívocos Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA)																																																							
Estándar de referencia	Cultivo celular (Aislamiento viral): en muestras agudas RT-PCR (detección del genoma): en muestras agudas IgM MAC-ELISA IgG (no se especifica su uso)																																																							
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th colspan="2"></th><th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue NS1 AG Strip (15 min)</td><td>Positivo</td><td>207</td><td>0</td><td>207</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>65</td><td>48</td><td>113</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>272</td><td>48</td><td>320</td></tr> <tr> <td rowspan="7"></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Sensibilidad</td><td>76.1%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>42.5%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR-</td><td>0.2</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia					Positivo	Negativo	Total	Dengue NS1 AG Strip (15 min)	Positivo	207	0	207	Negativo	65	48	113	Total	272	48	320						Sensibilidad	76.1%			Especificidad	100.0%			VPP	100.0%			VPN	42.5%			LR+	***			LR-	0.2		
		Estándar de referencia																																																						
		Positivo	Negativo	Total																																																				
Dengue NS1 AG Strip (15 min)	Positivo	207	0	207																																																				
	Negativo	65	48	113																																																				
	Total	272	48	320																																																				
	Sensibilidad	76.1%																																																						
	Especificidad	100.0%																																																						
	VPP	100.0%																																																						
	VPN	42.5%																																																						
	LR+	***																																																						
	LR-	0.2																																																						

ID	11. Dussart P et al. (2008) (17)			
		Especificidad	97.9%	
		VPP	99.6%	
		VPN	49.5%	
		LR+	39.5	
		LR-	0.2	
		DOR	219.3	
Seguimiento	No se menciona exclusión de casos			
Financiamiento	Estudio respaldado por el Centro Nacional de Referencia de arbovirus y virus influenza, región Antillas-Guyana, en el Instituto Pasteur de Guyana. Laure Petit fue respaldado por una beca de la Comisión Europea (FP6-2005-INCO-DEV2-517711). Los patrocinadores no tuvieron rol en el diseño del estudio, recolección y análisis de la información, decisión de publicar, y preparación del manuscrito.			
Conclusiones clave	La prueba inmunocromatográfica Dengue NS1 Ag Strip, fue altamente sensible y específico y sería una prueba de primera línea adecuada en campo. La prueba Pan-E Dengue Early ELISA fue menos sensible que Platelia; Platelia debería utilizarse con la detección de anticuerpos para el diagnóstico de dengue			
Mail contacto	Philippe Dussart (pdussart@pasteur-cayenne.fr)			

ID	12. Hang VT et al. (2009) (10)																																					
Nombre	Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses.																																					
Diseño	Casos y controles																																					
Igual estándar de referencia para todos	Si																																					
Selección de individuos consecutiva?	Si																																					
Pacientes	Las muestras venían de pacientes de estudios prospectivos clínicos, con sospecha clínica de dengue como primer diagnóstico, 10 días a partir del surgimiento de la enfermedad y consentimiento informado, del Hospital de enfermedades tropicales, Ho Chi Minh, Vietnam. Los pacientes eran mayores de dos años al momento del diagnóstico (mediana de 16 años en positivos de dengue, y 16 años para casos negativos). En los casos positivos se encontraban los 4 serotipos. Las muestras de los casos positivos se recolectaron en el período noviembre-2007 a enero-2008; las muestras de los casos negativos en el período 2001-2008. En los casos negativos se encontraban diagnósticos diferenciales de fiebre entérica, malaria, encefalitis japonesa y leptospirosis.																																					
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad (Inmunocrom): dos evaluadores cegados Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): resultados equívocos se asumen como negativos																																					
Estándar de referencia	IgM - IgG ELISA (Ventures technologies): para muestras pareadas. Se detectan antígenos y reagentes DENV/JEV (encefalitis japonesa). El diagnóstico de infecciones primarias o secundarias se realiza con base en IgG. RT-PCR																																					
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue NS1 AG Strip</td><td>Positivo</td><td>91</td><td>0</td><td>91</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>34</td><td>13</td><td>47</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>125</td><td>13</td><td>138</td></tr> <tr> <td rowspan="5"></td><td>Sensibilidad</td><td>72.8%</td><td colspan="2" rowspan="5"></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>100.0%</td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>27.7%</td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>***</td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue NS1 AG Strip	Positivo	91	0	91	Negativo	34	13	47	Total	125	13	138		Sensibilidad	72.8%			Especificidad	100.0%	VPP	100.0%	VPN	27.7%	LR+	***
		Estándar de referencia																																				
		Positivo	Negativo	Total																																		
Dengue NS1 AG Strip	Positivo	91	0	91																																		
	Negativo	34	13	47																																		
	Total	125	13	138																																		
	Sensibilidad	72.8%																																				
	Especificidad	100.0%																																				
	VPP	100.0%																																				
	VPN	27.7%																																				
	LR+	***																																				

ID	12. Hang VT et al. (2009) (10)			
		LR-	0.3	
		DOR	***	
			Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo
			Total	
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	104	0
		Negativo	21	13
		Total	125	138
		Sensibilidad	83.2%	
		Especificidad	100.0%	
		VPP	100.0%	
		VPN	38.2%	
		LR+	***	
		LR-	0.2	
		DOR	***	
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis			
Financiamiento	Este estudio estuvo financiado por Wellcome Trust (Reino Unido), quienes no participaron en el diseño del estudio, recolección y análisis de la información, decisión de publicar, y en la preparación del manuscrito. Los autores declararon que no había conflicto de intereses.			
Conclusiones clave	En conjunto, los datos sugieren que los ensayos NS1 estudiados merecen la inclusión en la evaluación diagnóstica de los apcientes con dengue, pero con la consideración debida para pacientes con la enfermedad en etapa convalesciente o tengan una respuesta inmune humoral concomitante			
Mail contacto	Cameron P. Simmons (csimmons@oucru.org)			

ID	13. Kassim FM et al. (2011) (62)																																																											
Nombre	Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection.																																																											
Diseño	Transversal																																																											
Igual estándar de referencia para todos	Si																																																											
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																											
Pacientes	El estudio se realizó para pacientes con sospecha clínica de dengue (no dice síntomas) en dos clínicas de salud (probablemente de Malasia). No se encuentra datos adicionales de los pacientes.																																																											
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 antigen capture ELISA-BioRad (ELISA): de acuerdo a instrucciones de fabricante. OD >1,0 positivo; <0,5 negativos; 0,5 a <1,0 para resultados equívocos																																																											
Estándar de referencia	RT-PCR: detección del genoma RNA. Dos métodos: convencional y SYBR de tiempo real IgM/IgG ELISA Se compararon los resultados de la prueba NS1 evaluada con cada una de estas pruebas y las pruebas combinadas.																																																											
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue NS1 AG capture ELISA</td><td>Positivo</td><td>60</td><td>7</td><td>67</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>77</td><td>64</td><td>141</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>137</td><td>71</td><td>208</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>43.8%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>90.1%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>89.6%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>45.4%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>4.4</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.6</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>7.1</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue NS1 AG capture ELISA	Positivo	60	7	67	Negativo	77	64	141	Total	137	71	208		Sensibilidad	43.8%				Especificidad	90.1%				VPP	89.6%				VPN	45.4%				LR+	4.4				LR-	0.6				DOR	7.1		
		Estándar de referencia																																																										
		Positivo	Negativo	Total																																																								
Dengue NS1 AG capture ELISA	Positivo	60	7	67																																																								
	Negativo	77	64	141																																																								
	Total	137	71	208																																																								
	Sensibilidad	43.8%																																																										
	Especificidad	90.1%																																																										
	VPP	89.6%																																																										
	VPN	45.4%																																																										
	LR+	4.4																																																										
	LR-	0.6																																																										
	DOR	7.1																																																										
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis																																																											
Financiamiento	No se menciona financiamiento																																																											
Conclusiones clave	La prueba de antígeno NS1 puede ser usada para complementar la prueba de anticuerpos usada actualmente en laboratorios periféricos; por eso la combinación de las pruebas de antígeno NS1 y anticuerpos podría incrementar la eficiencia diagnóstica para																																																											

ID	13. Kassim FM et al. (2011) (62)
	diagnóstico temprano de infección por dengue.
Mail contacto	Fauziah Md Kassim (fauziah@imr.gov.my)

ID	14. Kumarasamy V et al. (2007) (20)																																																											
Nombre	Evaluation of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for laboratory diagnosis of acute dengue virus infection.																																																											
Diseño	Transversal – Casos y controles																																																											
Igual estándar de referencia para todos	Si																																																											
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																											
Pacientes	Las muestras del estudio vienen de dos fuentes: 1) pacientes que ingresaron a un hospital en Klang (Malasia) sospechosos de dengue durante un brote; 2) casos sanos cuyo origen no se especifica claramente (se desconoce si son de los que ingresaron al hospital u otra fuente). El período de recolección de muestras fue enero-marzo de 2005.																																																											
Prueba(s) índice(s)	Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): formato de sandwich de un paso. La prueba usa un anticuerpo monoclonal para captura y revelación																																																											
Estándar de referencia	Aislamiento viral C6/36 (ATCC CRL-1660) RT-PCR: Detección molecular del genoma de virus, con primers de oligonucleótidos IgM-ELISA (Panbio) IgG-ELISA (Panbio): para identificar infección primaria o secundaria																																																											
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Platelia Dengue NS1 AG</td><td>Positivo</td><td>199</td><td>0</td><td>199</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>14</td><td>354</td><td>368</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>213</td><td>354</td><td>567</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>93.4%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>96.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.1</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	199	0	199	Negativo	14	354	368	Total	213	354	567		Sensibilidad	93.4%				Especificidad	100.0%				VPP	100.0%				VPN	96.2%				LR+	***				LR-	0.1				DOR	***		
		Estándar de referencia																																																										
		Positivo	Negativo	Total																																																								
Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	199	0	199																																																								
	Negativo	14	354	368																																																								
	Total	213	354	567																																																								
	Sensibilidad	93.4%																																																										
	Especificidad	100.0%																																																										
	VPP	100.0%																																																										
	VPN	96.2%																																																										
	LR+	***																																																										
	LR-	0.1																																																										
	DOR	***																																																										
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis																																																											
Financiamiento	Laboratorios Bio-Rad y Tree Med (Malasia) proporcionaron los kits de prueba de Platelia Dengue NS1 Ag.																																																											

ID	14. Kumarasamy V et al. (2007) (20)
Conclusiones clave	La prueba comercial ELISA para captura de antígeno NS1 podría ser superior al aislamiento viral y al RT-PCR para el diagnóstico por laboratorio de infección aguda por dengue basada en una muestra de suero individual.
Mail contacto	Dr Chua Kaw Bing (chuakawbing@yahoo.com.sg)

ID	15. Lapphra K et al. (2008) (15)																																																											
Nombre	Evaluation of an NS1 antigen detection for diagnosis of acute dengue infection in patients with acute febrile illness.																																																											
Diseño	Transversal																																																											
Igual estándar de referencia para todos	Si																																																											
Selección de individuos consecutiva?	Si																																																											
Pacientes	El área del estudio es un área endémica (alto 92,4 % de casos secundarios), en pacientes de ingresos ambulatorios y hospitalarios, del Hospital Siriraj, Bangkok, Tailandia, en el período agosto-noviembre 2006. Los pacientes eran de 3 a 52 años (mediana 17,8 años), con fiebre de 5 días o menos. El 56,2% de los pacientes eran hombres.																																																											
Prueba(s) índice(s)	Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA). Puntos de corte sugeridos por fabricante: ratio OD <0,5, >0,5 y < 1,0, > 1,0 son negativo, equívoco y positivo respectivamente; se retestearon sueros negativos y equívocos con disociación compleja múltiple																																																											
Estándar de referencia	Aislamiento viral: inoculación del mosquito y tejido del cultivo; identificación de los serotipos RT-PCR: se usó primers específicos de serotipo en PCR semi-anidadas IgM MAC ELISA: muestras pareadas IgG: muestras pareadas																																																											
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Platelia Dengue NS1 AG</td><td>Positivo</td><td>108</td><td>1</td><td>109</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>63</td><td>63</td><td>126</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>171</td><td>64</td><td>235</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>63.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>98.4%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>99.1%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>50.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>40.4</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.4</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>108.0</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	108	1	109	Negativo	63	63	126	Total	171	64	235		Sensibilidad	63.2%				Especificidad	98.4%				VPP	99.1%				VPN	50.0%				LR+	40.4				LR-	0.4				DOR	108.0		
		Estándar de referencia																																																										
		Positivo	Negativo	Total																																																								
Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	108	1	109																																																								
	Negativo	63	63	126																																																								
	Total	171	64	235																																																								
	Sensibilidad	63.2%																																																										
	Especificidad	98.4%																																																										
	VPP	99.1%																																																										
	VPN	50.0%																																																										
	LR+	40.4																																																										
	LR-	0.4																																																										
	DOR	108.0																																																										
Seguimiento	6 casos confirmados por dengue tuvieron un resultado equívoco																																																											

ID	15. Lapphra K et al. (2008) (15)
	mediante la prueba NS1 Ag test
Financiamiento	Facultad de Hospital de Medicina Siriraj, Universidad de Mahidol, Fondo de Investigación de Tailandia
Conclusiones clave	En un área endémica, la prueba Platelia NS1 Ag tiene una sensibilidad limitada pero una alta especificidad para el diagnóstico de infección por dengue en pacientes con enfermedad febril aguda
Mail contacto	Kulkanya Chokephaibulkit (sikch@mahidol.ac.th)

ID	16. Lima Mda R et al. (2010) (52)
Nombre	Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of dengue in Brazil.
Diseño	Transversal – Casos y controles
Igual estándar de referencia para todos	No
Selección de individuos consecutiva?	No
Pacientes	Las muestras provienen de la fundación FIOCRUZ (Brasil), fueron previamente recogidas de epidemias de 1986-2008, que se dividen en: confirmados y descartados por dengue (serotipos DENV1, DENV2, DENV3), y algunas muestras con diagnóstico diferencial (sarampión, fiebre amarilla, rubeola) y de vacunados para fiebre amarilla. No se especifica la edad de los pacientes. El síntoma a considerar en el estudio fue enfermedad febril sospechosa de dengue de acuerdo a definición de OMS , hasta el noveno día después del surgimiento de los síntomas.
Prueba(s) índice(s)	Dengue NS1 AG Strip - BioRad (Inmunocrom): dos líneas, una línea de control C y otra de prueba T. La aparición de las líneas T y C después de 15 min. de migración indica un resultado positivo; la aparición de C sola indica un resultado negativo; si la C no aparece la prueba se considera inválida y se repite; para resultados ambiguos y negativos se devuelven al tubo y se reevalúan en 15 minutos Pan-E Dengue Early ELISA - Panbio (ELISA): basado en inmunoensayo enzimáticode microplato de un sandwich de un paso (anticuerpo monoclonal); resultados negativos (unidades PanBio <9.0), positivos (> 11,0), inconclusos (9,0-11,0), estos últimos se reprueban para confirmar Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): basado en un inmunoensayo enzimáticode microplato de un sandwich de un paso (anticuerpo monoclonal); comparación densidades ópticas de la muestra con el suero control
Estándar de referencia	Aislamiento viral: IFAT (prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos). Inoculación en línea celular C6/36 de Aedes Albopictus RT-PCR: análisis fina con electroforesis de gel IgM MAC-ELISA IgG-Elisa: para establecer infección secundaria
Resultados	

ID	16. Lima Mda R et al. (2010) (52)				
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Dengue NS1 AG Strip	Positivo	197	2	199
		Negativo	23	228	251
		Total	220	230	450
			Sensibilidad	89.5%	
			Especificidad	99.1%	
			VPP	99.0%	
			VPN	90.8%	
			LR+	103.0	
			LR-	0.1	
			DOR	976.4	
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Pan-E Dengue Early ELISA	Positivo	159	0	159
		Negativo	61	230	291
		Total	220	230	450
			Sensibilidad	72.3%	
			Especificidad	100.0%	
			VPP	100.0%	
			VPN	79.0%	
			LR+	***	
			LR-	0.3	
			DOR	***	
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	184	3	187
		Negativo	36	227	263
		Total	220	230	450
			Sensibilidad	83.6%	
			Especificidad	98.7%	
			VPP	98.4%	

ID	16. Lima Mda R et al. (2010) (52)			
		VPN	86.3%	
		LR+	64.1	
		LR-	0.2	
		DOR	386.7	
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis			
Financiamiento	Estudio patrocinado por CNPq, FAPERJ, PDTIS/FIOCRUZ y FIOCRUZ. Los financiadores no tuvieron participación en el diseño del estudio, recolección y análisis de información, decisión de publicar, o preparación del manuscrito.			
Conclusiones clave	Los kits comerciales para antígeno de dengue NS1, son útiles para el diagnóstico de laboratorio de dengue primario y secundario. Se puede usar en combinación con MAC-ELISA para detección de casos y prueba de tamizaje para complementar el aislamiento viral.			
Mail contacto	Flavia Barreto dos Santos (flaviab@ioc.fiocruz.br)			

ID	17. Lima Mda R et al. (2011)-A (54) ; Lima Mda R et al. (2011)-B (53)																																							
Nombre	A. Comparison of two generations of the Panbio dengue NS1 capture enzyme-linked immunosorbent assay. B. Improvement of the Panbio Dengue NS1 Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: comparison of two tests generations.																																							
Diseño	Transversal – Casos y controles																																							
Igual estándar de referencia para todos	No																																							
Selección de individuos consecutiva?	No																																							
Pacientes	Las muestras provienen de la fundación FIOCRUZ (Brasil), fueron previamente recogidas de epidemias de 1986-2008, que se dividen en: confirmados y descartados por dengue (serotipos DENV1, DENV2, DENV3), y algunas muestras con diagnóstico diferencial (sarampión, fiebre amarilla, rubeola) y de vacunados para fiebre amarilla. No se especifica la edad de los pacientes. El síntoma a considerar en el estudio fue enfermedad febril sospechosa de dengue de acuerdo a definición de OMS , hasta el noveno día después del surgimiento de los síntomas. Es el mismo estudio de Lima et al. (2010), solo que ensayan una prueba adicional.																																							
Prueba(s) índice(s)	Panbio Dengue Early ELISA 2nd generation (ELISA): basado en un inmunoensayo enzimático de microplato de un sandwich de un paso (anticuerpo monoclonal); de acuerdo a indicaciones del fabricante																																							
Estándar de referencia	"Aislamiento viral: IFAT (prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos). Inoculación en línea celular C6/36 de Aedes Albopictus RT-PCR: análisis fina con electroforesis de gel IgM MAC-ELISA IgG-Elisa: para establecer infección secundaria"																																							
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th colspan="2"></th><th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Panbio Dengue Early ELISA 2nd gen.</td><td>Positivo</td><td>176</td><td>0</td><td>176</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>44</td><td>230</td><td>274</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>220</td><td>230</td><td>450</td></tr> <tr> <td rowspan="5"></td><td>Sensibilidad</td><td>80.0%</td><td colspan="2" rowspan="5"></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>100.0%</td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>83.9%</td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>***</td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia					Positivo	Negativo	Total	Panbio Dengue Early ELISA 2nd gen.	Positivo	176	0	176	Negativo	44	230	274	Total	220	230	450		Sensibilidad	80.0%			Especificidad	100.0%	VPP	100.0%	VPN	83.9%	LR+	***
		Estándar de referencia																																						
		Positivo	Negativo	Total																																				
Panbio Dengue Early ELISA 2nd gen.	Positivo	176	0	176																																				
	Negativo	44	230	274																																				
	Total	220	230	450																																				
	Sensibilidad	80.0%																																						
	Especificidad	100.0%																																						
	VPP	100.0%																																						
	VPN	83.9%																																						
	LR+	***																																						

ID	17. Lima Mda R et al. (2011)-A (54) ; Lima Mda R et al. (2011)-B (53)		
		LR-	0.2
		DOR	***
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis		
Financiamiento	No se mencionan fuentes de financiamiento		
Conclusiones clave	La segunda generación de Dengue Early ELISA tuvo sensibilidades y especificidades más altas para uso como prueba de primera línea en campo.		
Mail contacto	Flavia Barreto dos Santos (flaviab@ioc.fiocruz.br)		

ID	18. Moi ML et al. (2013) (59)																																																													
Nombre	Detection of Dengue Virus Nonstructural Protein 1 (NS1) by Using ELISA as a Useful Laboratory Diagnostic Method for Dengue Virus Infection of International Travelers.																																																													
Diseño	Transversal																																																													
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																													
Selección de individuos consecutiva?	No																																																													
Pacientes	Estudio que evalúa la prueba en viajeros japoneses admitidos en clínicas y hospitales en Japón, y que retornaban del sureste asiático, del sur de Asia, Sur y centro América, de las islas del pacífico, de África y de medio oeste. No se describen los síntomas de los pacientes. El período del estudio fue 2011-2012.																																																													
Prueba(s) índice(s)	Pan-E Dengue Early ELISA - Panbio (ELISA): instrucciones de fabricante. Ratios OD de <0,9, 0,9-1,1, y >1,1 son negativos, equívocos y positivos. Equívocos son tratados como negativos. Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): instrucciones de fabricante. Ratios OD de <0,5, 0,5-1,0, y >1,0 son negativos, equívocos y positivos. Equívocos son tratados como negativos.																																																													
Estándar de referencia	RT-PCR (Roche Diagnostics) IgM (Focus Diagnostics); IgG (Panbio) - ELISA: IgG para determinar infección secundaria (OD ratio IgM/IgG <1,2)																																																													
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th colspan="2"></th><th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Pan-E Dengue Early ELISA</td><td>Positivo</td><td>102</td><td>0</td><td>102</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>97</td><td>24</td><td>121</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>199</td><td>24</td><td>223</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>51.3%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>19.8%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.5</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia					Positivo	Negativo	Total	Pan-E Dengue Early ELISA	Positivo	102	0	102	Negativo	97	24	121	Total	199	24	223		Sensibilidad	51.3%				Especificidad	100.0%				VPP	100.0%				VPN	19.8%				LR+	***				LR-	0.5				DOR	***		
		Estándar de referencia																																																												
		Positivo	Negativo	Total																																																										
Pan-E Dengue Early ELISA	Positivo	102	0	102																																																										
	Negativo	97	24	121																																																										
	Total	199	24	223																																																										
	Sensibilidad	51.3%																																																												
	Especificidad	100.0%																																																												
	VPP	100.0%																																																												
	VPN	19.8%																																																												
	LR+	***																																																												
	LR-	0.5																																																												
	DOR	***																																																												

ID	18. Moi ML et al. (2013) (59)			
			Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo
			Total	
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	301	0
		Negativo	35	148
		Total	336	148
			484	
			Sensibilidad	89.6%
			Especificidad	100.0%
			VPP	100.0%
			VPN	80.9%
			LR+	***
			LR-	0.1
			DOR	***
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis			
Financiamiento	Financiamiento de la Investigación sobre enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón			
Conclusiones clave	Las "tasas de positividad" fueron más altas que aquellas de RT-PCR durante un período más largo de fase temprana en la infección de dengue. Por ello, la detección de antígeno NS1 por ELISA, es una herramienta útil para confirmar infección por dengue en viajeros internacionales, cuando se usa combinada con el IgM ELISA para dengue.			
Mail contacto	Tomohiko Takasaki (takasaki@nih.go.jp)			

ID	19. Osorio L et al. (2010) (39)
Nombre	Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection.
Diseño	Casos y controles
Igual estándar de referencia para todos	No es claro
Selección de individuos consecutiva?	No
Pacientes	Las muestras provienen de estudios realizados en la Universidad del Valle y la Universidad Industrial de Santander (Colombia), período 2004-2008. Los síntomas fueron fiebre de hasta 7 días de fiebre y sospecha clínica de dengue. 73,9% de las muestras fueron suero, el 26,1% restante en plasma. En las muestras positivas, se encontraban los 4 serotipos.
Prueba(s) índice(s)	En todas las pruebas se siguen instrucciones de fabricante. Dengue NS1 AG ELISA - Standard Diagnostics (ELISA) Dengue NS1 AG Strip - BioRad 15Min (Inmunocrom) evidencia débil de dengue era tomado como positivo Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min (Inmunocrom) evidencia débil de dengue era tomado como positivo Panbio Dengue Early ELISA 2nd generation (ELISA) Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA) SD BIOLINE Dengue Duo - Standard Diagnostic (Inmunocrom) se siguen instrucciones de fabricante, no se toman en cuenta resultados de IgM/IgG, evidencia débil de dengue era tomado como positivo.
Estándar de referencia	Aislamiento viral RT-PCR Seroconversión IgM MAC ELISA IgG (Dengue Duo IgM/IgG): para determinar posibles infecciones secundarias en muestras negativas por RT-PCR Inhibición de la hemaglutinación: muestras positivas por IgG, para confirmar infección secundaria
Resultados	

ID	19. Osorio L et al. (2010) (39)			
			Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo
	Dengue NS1 AG ELISA	Positivo	150	5
		Negativo	68	87
		Total	218	92
			Total	
			310	
			Sensibilidad	68.8%
			Especificidad	94.6%
			VPP	96.8%
			VPN	56.1%
			LR+	12.7
			LR-	0.3
			DOR	38.4
			Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo
	Dengue NS1 AG Strip (15 min)	Positivo	60	2
		Negativo	44	41
		Total	104	43
			Total	
			147	
			Sensibilidad	57.7%
			Especificidad	95.3%
			VPP	96.8%
			VPN	48.2%
			LR+	12.4
			LR-	0.4
			DOR	28.0
			Estándar de referencia	
			Positivo	Negativo
	Dengue NS1 AG Strip (30 min)	Positivo	60	2
		Negativo	44	41
		Total	104	43
			Total	
			147	
			Sensibilidad	57.7%
			Especificidad	95.3%
			VPP	96.8%

ID	19. Osorio L et al. (2010) (39)				
		VPN	48.2%		
		LR+	12.4		
		LR-	0.4		
		DOR	28.0		
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Panbio Dengue Early ELISA 2nd gen.	Positivo	155	10	165
		Negativo	63	82	145
		Total	218	92	310
		Sensibilidad	71.1%		
		Especificidad	89.1%		
		VPP	93.9%		
		VPN	56.6%		
		LR+	6.5		
		LR-	0.3		
		DOR	20.2		
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	150	7	157
		Negativo	62	84	146
		Total	212	91	303
		Sensibilidad	70.8%		
		Especificidad	92.3%		
		VPP	95.5%		
		VPN	57.5%		
		LR+	9.2		
		LR-	0.3		
		DOR	29.0		
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	SD BIOLINE Dengue Duo	Positivo	111	3	114
		Negativo	107	89	196

ID	19. Osorio L et al. (2010) (39)				
		Total	218	92	310
		Sensibilidad	50.9%		
		Especificidad	96.7%		
		VPP	97.4%		
		VPN	45.4%		
		LR+	15.6		
		LR-	0.5		
		DOR	30.8		
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis				
Financiamiento	Los autores declaran que no hay conflicto de interés. El estudio fue parcialmente financiado por Standard Diagnostics, que no tuvo ninguna participación en la recolección/preparación de los datos, en la escritura del manuscrito o la decisión de enviar el manuscrito para la publicación				
Conclusiones clave	La detección simultánea de NS1/IgG/IgM sería potencialmente útil para diagnóstico de dengue en áreas endémicas y no endémicas. Un resultado negativo no descarta dengue. Se requieren estudios adicionales para evaluar el rendimiento e impacto de diagnóstico de laboratorio temprano de dengue en un escenario clínico de rutina.				
Mail contacto	Lyda Osorio (lyda1oso@gmail.com)				

ID	20. Pok KY et al. (2010) (9)																																																																		
Nombre	Evaluation of nonstructural 1 antigen assays for the diagnosis and surveillance of dengue in Singapore.																																																																		
Diseño	Casos y controles																																																																		
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																																		
Selección de individuos consecutiva?	No																																																																		
Pacientes	En el estudio se incluyeron casos sospechosos (no se describen síntomas) de dos paneles: 1. Pacientes con muestras pareadas en fase aguda (primeras 72h) y fase convalescente (del día 3 al 8) 2. Muestras no pareadas hasta 8 días post-inicio síntomas El período del estudio fue 2005-2007, y se encontraban los 4 serotipos de dengue en los casos positivos.																																																																		
Prueba(s) índice(s)	Dengue Early ELISA - Panbio (ELISA) Dengue NS1 AG Strip - BioRad (Inmunocrom) Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA) Para la tres pruebas se siguen instrucciones de fabricante																																																																		
Estándar de referencia	RT-PCR Dengue Capture IgM ELISA: se siguen instrucciones del fabricante Dengue Capture IgG ELISA: se siguen instrucciones del fabricante																																																																		
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th colspan="2"></th><th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue Early ELISA</td><td>Positivo</td><td>73</td><td>0</td><td>73</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>36</td><td>100</td><td>136</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>109</td><td>100</td><td>209</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>67.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>73.5%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.3</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia					Positivo	Negativo	Total	Dengue Early ELISA	Positivo	73	0	73	Negativo	36	100	136	Total	109	100	209							Sensibilidad	67.0%				Especificidad	100.0%				VPP	100.0%				VPN	73.5%				LR+	***				LR-	0.3				DOR	***		
		Estándar de referencia																																																																	
		Positivo	Negativo	Total																																																															
Dengue Early ELISA	Positivo	73	0	73																																																															
	Negativo	36	100	136																																																															
	Total	109	100	209																																																															
	Sensibilidad	67.0%																																																																	
	Especificidad	100.0%																																																																	
	VPP	100.0%																																																																	
	VPN	73.5%																																																																	
	LR+	***																																																																	
	LR-	0.3																																																																	
	DOR	***																																																																	

ID	20. Pok KY et al. (2010) (9)				
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Dengue NS1 AG Strip	Positivo	86	1	87
		Negativo	23	99	122
		Total	109	100	209
			Sensibilidad	78.9%	
			Especificidad	99.0%	
			VPP	98.9%	
			VPN	81.1%	
			LR+	78.9	
			LR-	0.2	
			DOR	370.2	
			Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo	Total
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	89	0	89
		Negativo	20	100	120
		Total	109	100	209
			Sensibilidad	81.7%	
			Especificidad	100.0%	
			VPP	100.0%	
			VPN	83.3%	
			LR+	***	
			LR-	0.2	
			DOR	***	
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis				
Financiamiento	Los autores declaran no tener conflicto de intereses financieros. El estudio recibió respaldo de becas de la Agencia Ambiental Nacional y el Politécnico de Singapur. Inverness Medical Innovations y Laboratorio Bio-Rad (Singapur) proporcionaron los kits de evaluación.				
Conclusiones clave	Las pruebas de detección de antígeno NS1 tienen un rol potencial como método alternativo conveniente y costo-efectivo para el diagnóstico de fiebre de dengue en un escenario primario de atención en salud. Sin embargo la sensibilidad reducida al detectar infecciones de dengue secundarias fue una de los inconvenientes				

ID	20. Pok KY et al. (2010) (9)
	de los ensayos de detección de antígeno NS1. A pesar de esto, permanece siendo un ensayo útil para la detección temprana de dengue y de aquí podría jugar un papel importante en la vigilancia rutinaria para controlar epidemias en Singapur.
Mail contacto	Lee-Ching Ng (ng_lee_ching@nea.gov.sg)

ID	21. Puttikhunt C et al. (2011) (41)																																																					
Nombre	The development of a novel serotyping-NS1-ELISA to identify serotypes of dengue virus.																																																					
Diseño	Casos y controles																																																					
Igual estándar de referencia para todos	Si																																																					
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																					
Pacientes	En el estudio se incluyeron pacientes admitidos en Hospitales Khon Kaen y Songkhla, Tailandia, con síntomas clínicos según definición de dengue de la OMS (1997). En los casos positivos se encontraban los 4 serotipos. Incluyeron casos de "otras enfermedades febriles" (no especifican cuales).																																																					
Prueba(s) índice(s)	NS1 ELISA serotificador (ELISA): Prueba elaborada por autores: generación de anticuerpos monoclonales (MAB) NS1 a cada serotipo de dengue; caracterización de los MAB anti-NS1 generados; optimización de la serotipificación ELISA-NS1 (Seleccionados los 4 que exhibieron la reactividad más alta y la especificidad de serotipo)																																																					
Estándar de referencia	IgM/IgG: ELISA. Sin embargo pareciera que no se utilizaron los resultados para estimar la sensibilidad. RT-PCR: detección de RNA, identificación de serotipos.																																																					
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"></td><td>Positivo</td><td>65</td><td>0</td><td>65</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>20</td><td>90</td><td>110</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>85</td><td>90</td><td>175</td></tr> <tr> <td rowspan="7"></td><td>Sensibilidad</td><td>76.5%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>81.8%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR-</td><td>0.2</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>DOR</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total		Positivo	65	0	65	Negativo	20	90	110	Total	85	90	175		Sensibilidad	76.5%			Especificidad	100.0%			VPP	100.0%			VPN	81.8%			LR+	***			LR-	0.2			DOR	***		
		Estándar de referencia																																																				
		Positivo	Negativo	Total																																																		
	Positivo	65	0	65																																																		
	Negativo	20	90	110																																																		
	Total	85	90	175																																																		
	Sensibilidad	76.5%																																																				
	Especificidad	100.0%																																																				
	VPP	100.0%																																																				
	VPN	81.8%																																																				
	LR+	***																																																				
	LR-	0.2																																																				
	DOR	***																																																				
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis																																																					
Financiamiento	Los autores declaran no tener conflicto de interés. El estudio fue financiado por Cluster and Program Management Office-CPMO/National Science and Technology Development Agency-NSTDA (a C. Puttikhunt), Thailand Tropical Diseases Research																																																					

ID	21. Puttikhunt C et al. (2011) (41)
	Program T2/NSTDA (a P. Malasit) y Thailand Graduate Institute of Science and Technology-TGIST (a K. Yoosook).
Conclusiones clave	La prueba NS1 elaborada para serotipificar las infecciones de dengue proporciona una alternativa para la detección simultánea del antígeno NS1 en dengue, y la identificación del serotipo en especímenes agudos de pacientes. Este ensayo podría aplicarse en el diagnóstico de dengue y estudios epidemiológicos
Mail contacto	C. Puttikhunt (chunyapk@biotec.or.th, chunyapk@hotmail.com); W. Kasinrer (watchara@chiangmai.ac.th)

ID	22. Ramirez AH et al. (2009) (11)																																		
Nombre	Evaluation of dengue NS1 antigen detection tests with acute sera from patients infected with dengue virus in Venezuela.																																		
Diseño	Casos y controles																																		
Igual estándar de referencia para todos	No																																		
Selección de individuos consecutiva?	No																																		
Pacientes	Las muestras tenían tres fuentes principales: * Tamaño de muestra: 1) 87 sueros positivos (21 DENV-1, 23 DENV-2, 23 DENV-3, 20 DENV-4) de 3 diferentes encuestas del banco de Sangre, Caracas en 2001, en LARDIDEV, Maracay, Estado Aragua 2005-2006, e InNHRR, Caracas, 2007, las muestras a) tenían de 2 a 6 del inicio de la fiebre ; b) IgM ELISA negativo; c) positivos por RT-PCR y/o por aislamiento viral. 2) 24 sueros negativos (Dengue Duo IgM-IgG Elisa, Panbio) de donantes sanos 3) 36 sueros de fase aguda con síntomas parecidos a dengue, pero negativos RT-PCR, aislamiento viral, IgM, con confirmación de negatividad por IgM en muestra de 5 a 20 días de aparecidos los síntomas																																		
Prueba(s) índice(s)	Dengue Early ELISA - Panbio (ELISA): se siguen instrucciones de fabricante. Resultados indeterminados retesteados. Si volvían a dar indeterminados, se asumen negativos. Dengue NS1 AG Strip - BioRad 30 Min (Inmunocrom): se siguen instrucciones de fabricante. Resultados indeterminados retesteados. Si volvían a dar indeterminados, se asumen negativos. Resultados se basan en 30 minutos de incubación. Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): se siguen instrucciones de fabricante. Resultados indeterminados retesteados. Si volvían a dar indeterminados, se asumen negativos.																																		
Estándar de referencia	Cultivo celular (C6/36) (aislamiento viral) RT-PCR IgM/IgG																																		
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue Early ELISA</td><td>Positivo</td><td>53</td><td>3</td><td>56</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>34</td><td>57</td><td>91</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>87</td><td>60</td><td>147</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>60.9%</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Dengue Early ELISA	Positivo	53	3	56	Negativo	34	57	91	Total	87	60	147							Sensibilidad	60.9%		
		Estándar de referencia																																	
		Positivo	Negativo	Total																															
Dengue Early ELISA	Positivo	53	3	56																															
	Negativo	34	57	91																															
	Total	87	60	147																															
	Sensibilidad	60.9%																																	

ID	22. Ramirez AH et al. (2009) (11)					
		Especificidad	95.0%			
		VPP	94.6%			
		VPN	62.6%			
		LR+	12.2			
		LR-	0.4			
		DOR	29.6			
				Estándar de referencia		
				Positivo	Negativo	Total
	Dengue NS1 AG Strip (30 min)	Positivo	59	3	62	
		Negativo	28	57	85	
		Total	87	60	147	
		Sensibilidad	67.8%			
		Especificidad	95.0%			
		VPP	95.2%			
		VPN	67.1%			
		LR+	13.6			
		LR-	0.3			
		DOR	40.0			
				Estándar de referencia		
				Positivo	Negativo	Total
	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	62	5	67	
		Negativo	25	55	80	
		Total	87	60	147	
	Sensibilidad	71.3%				
	Especificidad	91.7%				
	VPP	92.5%				
	VPN	68.8%				
	LR+	8.6				
	LR-	0.3				
	DOR	27.3				
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis					
Financiamiento	El grupo corporativo LOGINCA proporcionó los kits de Platelia					

ID	22. Ramirez AH et al. (2009) (11)
	Dengue NS1 Ag y de Dengue NS1 AG Strip. La investigación fue financiada parcialmente por el Proyecto de Vacunas del Programa de Cooperación Científica Venezuela-Cuba y por TOTAL Venezuela a través del Programa LOCTI.
Conclusiones clave	El uso de los kits evaluados permite un diagnóstico rápido y específico de infección temprana de dengue; sin embargo, su sensibilidad para cada serotipo debe ser estudiada con mayor detalle para garantizar un diagnóstico preciso, particularmente en aquellas regiones donde están presentes los cuatro serotipos.
Mail contacto	Alvaro H. Ramirez (alramire@ivic.ve, alvramir@gmail.com)

ID	23. Sekaran SD et al. (2007) (55)																																																									
Nombre	Evaluation of a dengue NS1 capture ELISA assay for the rapid detection of dengue.																																																									
Diseño	Casos y controles																																																									
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																									
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																									
Pacientes	Los sueros fueron recibidos en el centro Médico de la Universidad de Malasia, de pacientes de infección viral aguda, con confirmación de dengue y otros con otros flavivirus (JE, Chikungunya, West Nile); para estos últimos no se especifica si viene de un criterio de inclusión o fueron muestras buscadas para el estudio.																																																									
Prueba(s) índice(s)	Panbio Dengue NS1 Antigen Capture ELISA (ELISA): resultados interpretados de acuerdo a instrucciones del fabricante																																																									
Estándar de referencia	TaqMan RT-PCR (Biorad-Bioneer) IgM ELISA: razón P/N (razón positiva/negativa) mayor o igual a 2 positivo; menor que 2 negativo Inhibición de la hemaglutinación Aislamiento viral																																																									
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Panbio Dengue NS1 AG Capture ELISA</td><td>Positivo</td><td>60</td><td>1</td><td>61</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>6</td><td>25</td><td>31</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>66</td><td>26</td><td>92</td></tr> <tr> <td rowspan="8"></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Sensibilidad</td><td>90.9%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>96.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>98.4%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>80.6%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>23.6</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR-</td><td>0.1</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>DOR</td><td>250.0</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Panbio Dengue NS1 AG Capture ELISA	Positivo	60	1	61	Negativo	6	25	31	Total	66	26	92						Sensibilidad	90.9%			Especificidad	96.2%			VPP	98.4%			VPN	80.6%			LR+	23.6			LR-	0.1			DOR	250.0		
		Estándar de referencia																																																								
		Positivo	Negativo	Total																																																						
Panbio Dengue NS1 AG Capture ELISA	Positivo	60	1	61																																																						
	Negativo	6	25	31																																																						
	Total	66	26	92																																																						
	Sensibilidad	90.9%																																																								
	Especificidad	96.2%																																																								
	VPP	98.4%																																																								
	VPN	80.6%																																																								
	LR+	23.6																																																								
	LR-	0.1																																																								
	DOR	250.0																																																								
Seguimiento	No se menciona exclusión de casos																																																									
Financiamiento	PanBio-Australia proporcionó los kits ELISA de captura de antígeno NS1 de dengue PanBio. El estudio fue financiado por el Centro de Colaboración para Referencia e Investigación para arbovirus, el Departamento de Microbiología Médica de la Facultad de																																																									

ID	23. Sekaran SD et al. (2007) (55)
	Medicina de la Universidad Malaya
Conclusiones clave	El PanBio ELISA es un ensayo altamente específico y sensible para la detección del antígeno NS1 de dengue. El ensayo fue capaz de detectar el antígeno NS1 en sueros convalescientes hasta el día 10 de infección, mientras que el ARN viral no fue detectable vía PCR para el día 7. Sin embargo, dado que es más efectivo durante la fase aguda de la enfermedad, este kit debería usarse con IgM para incrementar la sensibilidad de la detección, especialmente en áreas con una prevalencia más alta de infecciones de dengue secundarias
Mail contacto	Shamala Devi Sekaran (shamalamy@yahoo.com)

ID	24. Sekaran SD et al. (2009) (43)																																																											
Nombre	Sensitivity of dengue virus NS-1 detection in primary and secondary infections.																																																											
Diseño	Casos y controles																																																											
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																											
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																											
Pacientes	Los sueros fueron recibidos en el centro Médico de la Universidad de Malasia, de pacientes de infección viral aguda, con confirmación de dengue y otros con otros flavivirus (JE, Chikungunya, West Nile); para estos últimos no se especifica si viene de un criterio de inclusión o fueron muestras buscadas para el estudio. Se adicionan muestras para las cuales se aisló el virus del dengue.																																																											
Prueba(s) índice(s)	Platelia Dengue NS1 AG - BioRad (ELISA): inmunoensayo de enzima microplato formato sandwich de un paso; se siguen instrucciones de fabricante; no reactivo si ratio menor a 0,5; equívoco si ratio entre 0,5 a 1,0; y reactivo si ratio mayor a 1,0																																																											
Estándar de referencia	TaqMan RT-PCR (Biorad-Bioneer) IgM ELISA: razón P/N (razón positiva/negativa) mayor o igual a 2 positivo; menor que 2 negativo Inhibición de la hemaglutinación: clasificar positivos como casos primarios secundarios																																																											
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Platelia Dengue NS1 AG</td><td>Positivo</td><td>62</td><td>0</td><td>62</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>4</td><td>26</td><td>30</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>66</td><td>26</td><td>92</td></tr> <tr> <td></td><td>Sensibilidad</td><td>93.9%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPP</td><td>100.0%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>VPN</td><td>86.7%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR+</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>LR-</td><td>0.1</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td>DOR</td><td>***</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	62	0	62	Negativo	4	26	30	Total	66	26	92		Sensibilidad	93.9%				Especificidad	100.0%				VPP	100.0%				VPN	86.7%				LR+	***				LR-	0.1				DOR	***		
		Estándar de referencia																																																										
		Positivo	Negativo	Total																																																								
Platelia Dengue NS1 AG	Positivo	62	0	62																																																								
	Negativo	4	26	30																																																								
	Total	66	26	92																																																								
	Sensibilidad	93.9%																																																										
	Especificidad	100.0%																																																										
	VPP	100.0%																																																										
	VPN	86.7%																																																										
	LR+	***																																																										
	LR-	0.1																																																										
	DOR	***																																																										
Seguimiento	Dos evaluaciones de suero con Platelia fueron considerados equívocos																																																											
Financiamiento	BioRad proporcionó los tres kits de ensayo de Platelia Dengue NS1																																																											

ID	24. Sekaran SD et al. (2009) (43)
	AG
Conclusiones clave	El ensayo para antígeno NS1 de dengue es específico y sensible para la detección de infecciones del virus del dengue durante la fase aguda primaria cuando el IgM no es detectable
Mail contacto	Shamala Devi Sekaran (shamalamy@yahoo.com)

ID	25. Tricou V et al. (2010) (56); Tricou V (2010) (57)																																															
Nombre	Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. Etude comparative de deux tests de détection rapide de la protéine NS1 pour le diagnostic de la dengue.																																															
Diseño	Transversal																																															
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																															
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																															
Pacientes	Las muestra de plasma correspondían a pacientes enrolados en estudio DENCO, en 2 hospitales pediátricos en Ho Chi Minh, Vietnam (agosto-20016 a mayo-2007). Se tomaron 2 muestras de sangres, una al enrolamiento, otra a los 7-14 días posterior a a aparición de fiebre. Los pacientes fueron mayores de 6 meses al diagnóstico, el promedio de edad en enfermos fue 12 años (rango 1 a 49 años), y en sanos 9 años (rango 2 a 53 años). Los síntomas para inclusión fueron sospecha de dengue (no se especifican que síntomas) y fiebre de menos de 7 días. En los casos positivos se encontraban los serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3.																																															
Prueba(s) índice(s)	Dengue Duo - Standard Diagnostics (Inmunocrom) Dengue NS1 AG Strip - BioRad (Inmunocrom) Para ambas pruebas se siguen instrucciones del fabricante																																															
Estándar de referencia	IgM MAC-ELISA IgG GAC ELISA: punto de corte calibrado para determinar infección primaria/secundaria calibrado en otro panel de muestras RT-PCR de tiempo real																																															
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th colspan="2"></th><th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dengue Duo</td><td>Positivo</td><td>153</td><td>0</td><td>153</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>92</td><td>47</td><td>139</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>245</td><td>47</td><td>292</td></tr> <tr> <td rowspan="5"></td><td>Sensibilidad</td><td>62.4%</td><td colspan="2"></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>100.0%</td><td colspan="2"></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>100.0%</td><td colspan="2"></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>33.8%</td><td colspan="2"></td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>***</td><td colspan="2"></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia					Positivo	Negativo	Total	Dengue Duo	Positivo	153	0	153	Negativo	92	47	139	Total	245	47	292		Sensibilidad	62.4%			Especificidad	100.0%			VPP	100.0%			VPN	33.8%			LR+	***		
		Estándar de referencia																																														
		Positivo	Negativo	Total																																												
Dengue Duo	Positivo	153	0	153																																												
	Negativo	92	47	139																																												
	Total	245	47	292																																												
	Sensibilidad	62.4%																																														
	Especificidad	100.0%																																														
	VPP	100.0%																																														
	VPN	33.8%																																														
	LR+	***																																														

ID	25. Tricou V et al. (2010) (56); Tricou V (2010) (57)			
		LR-	0.4	
		DOR	***	
		Estándar de referencia		
			Positivo	Negativo
			Total	
	Dengue NS1 AG Strip	Positivo	151	0
		Negativo	94	47
		Total	245	47
				292
		Sensibilidad	61.6%	
		Especificidad	100.0%	
		VPP	100.0%	
		VPN	33.3%	
		LR+	***	
		LR-	0.4	
		DOR	***	
Seguimiento	No se menciona exclusión de casos			
Financiamiento	Los autores declaran no tener conflicto de intereses. El estudio fue financiado por Wellcome Trust (Reino Unido), quienes no tuvieron participación en el diseño del estudio, en la recolección-análisis-interpretación de los datos, en la escritura del manuscrito, y en la decisión de enviar el manuscrito de la publicación			
Conclusiones clave	Los componentes NS1 de los ensayos evaluados son altamente específicos y tienen niveles similares de sensibilidad. El parámetro IgM en la prueba SD Duo mejoró la sensibilidad global sin comprometer la especificidad. La prueba rápida de flujo lateral SD Dengue Duo merece una evaluación prospectiva más profunda en escenarios endémicos de dengue.			
Mail contacto	Vianney Tricou (vianney.tricou@kellogg.ox.ac.uk)			

ID	26. Wang SM et al. (2010) (60)																																																									
Nombre	Early diagnosis of Dengue infection using a commercial Dengue Duo rapid test kit for the detection of NS1, IGM, and IGG.																																																									
Diseño	Casos y controles																																																									
Igual estándar de referencia para todos	No es claro																																																									
Selección de individuos consecutiva?	No es claro																																																									
Pacientes	El estudio se realizó con muestras de pacientes admitidos en el Centro Médico de Universidad Malaya, Kuala Lumpur, Malasia, en el período 2007-2009, con síntomas de infección viral aguda (no se especifica). El panel de muestras fue compuesto de pacientes confirmados por dengue por una o dos muestras, pacientes descartados para dengue por laboratorio, y pacientes sanos y/o con una infección distinta a dengue.																																																									
Prueba(s) índice(s)	SD BIOLINE Dengue Duo - Standard Diagnostic (Inmunocrom) de acuerdo a instrucciones del fabricante. Los resultados de la prueba fueron interpretados a los 15-20 minutos. Se presentan los resultados del componente NS1.																																																									
Estándar de referencia	Aislamiento viral. Anticuerpos monoclonales específicos obtenidos del CDC-USA Inhibición de la hemaglutinación in-house IgM capture ELISA (MAC-ELISA): Optical Density (OD) positivo/OD negativo: mayor a 2,0 positivo, menor que 2,0 negativo si la muestra fue recolectada dos semanas después que empieza la enfermedad RT-PCR tiempo real																																																									
Resultados	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Estándar de referencia</th></tr> <tr> <th>Positivo</th><th>Negativo</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">SD BIOLINE Dengue Duo</td><td>Positivo</td><td>121</td><td>1</td><td>122</td></tr> <tr> <td>Negativo</td><td>64</td><td>79</td><td>143</td></tr> <tr> <td>Total</td><td>185</td><td>80</td><td>265</td></tr> <tr> <td rowspan="8"></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Sensibilidad</td><td>65.4%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>98.8%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPP</td><td>99.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>VPN</td><td>55.2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR+</td><td>52.3</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LR-</td><td>0.4</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>DOR</td><td>149.4</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Estándar de referencia			Positivo	Negativo	Total	SD BIOLINE Dengue Duo	Positivo	121	1	122	Negativo	64	79	143	Total	185	80	265						Sensibilidad	65.4%			Especificidad	98.8%			VPP	99.2%			VPN	55.2%			LR+	52.3			LR-	0.4			DOR	149.4		
		Estándar de referencia																																																								
		Positivo	Negativo	Total																																																						
SD BIOLINE Dengue Duo	Positivo	121	1	122																																																						
	Negativo	64	79	143																																																						
	Total	185	80	265																																																						
	Sensibilidad	65.4%																																																								
	Especificidad	98.8%																																																								
	VPP	99.2%																																																								
	VPN	55.2%																																																								
	LR+	52.3																																																								
	LR-	0.4																																																								
	DOR	149.4																																																								

ID	26. Wang SM et al. (2010) (60)
Seguimiento	Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis
Financiamiento	Los autores declaran no tener conflicto de intereses. SD Diagnostics Inc. Korea proporcionó los kits SD Dengue Duo; los anticuerpos usados en la inmunofluorescencia fueron proporcionados por el CDC (USA). Las muestras de suero del virus del Nilo occidental fueron proporcionadas por Kimberly Holloway del Laboratorio de Microbiología Nacional, la Agencia de Salud Pública de Canadá y el Centro Canadiense de Ciencias para la salud humana y animal. Las muestras de suero del virus de encefalitis japonesa fueron proporcionadas por Sutee Yoksan del Centro para el Desarrollo de Vacunas, el Instituto de Biociencias Moleculares de la Universidad Mahidol en Salaya.
Conclusiones clave	El ensayo SD Dengue DUO (que contiene NS1/IgM/IgG) es sensible y altamente específico, y da una tasa de detección comparable a la de la serología o RT-PCR
Mail contacto	Shamala Devi Sekaran (shamalaya@yahoo.com)