



DENGUE

ADAPTACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE LA RED NACIONAL DE
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA (RENAVE)

3 de octubre de 2018

PROTOCOLOS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE DENGUE

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

Introducción

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos que más rápidamente se ha extendido por el mundo y una de las principales enfermedades de transmisión vectorial en los humanos. Se caracteriza por comienzo repentino de fiebre, típicamente bifásica, que cursa con signos de dolor (cefalea intensa, mialgias, artralgias, dolor retro-orbitario), anorexia, náuseas, vómitos y, en el 50% de los casos, con una erupción cutánea. Entre un 40 y un 80% de las infecciones cursan de forma asintomática. Cuando se producen síntomas, la mayoría de los casos desarrollan una enfermedad con curso clínico leve y autolimitado, pero una pequeña proporción de ellos (<5%) pueden progresar hacia enfermedad grave, conocida actualmente como dengue grave.

En el dengue grave (tradicionalmente llamado dengue hemorrágico/síndrome de shock por dengue) se producen síntomas derivados de los mecanismos de extravasación grave de plasma, shock hipovolémico y/o dificultad respiratoria debido al acúmulo de líquido en el pulmón, hemorragias graves o daño orgánico importante. Las causas de presentación clínica de dengue grave son aún desconocidas. La hipótesis más aceptada atribuye este cuadro a la respuesta inmunológica, ya que las infecciones por serotipos diferentes en el mismo individuo desencadenan una respuesta heteróloga de anticuerpos. El dengue grave también se observa regularmente durante la infección primaria en lactantes cuyas madres son inmunes al dengue.

En cualquiera de estas manifestaciones la recuperación suele producirse dentro de los diez días posteriores al comienzo de síntomas, aunque puede permanecer la fatiga y la depresión prolongada. El médico responsable deberá realizar un seguimiento estricto del paciente para poder detectar los signos de alarma que alertan sobre la posibilidad de desarrollar un dengue grave. El periodo crítico se produce en las 48 horas posteriores a la caída de la fiebre. Entre los casos graves, la letalidad puede llegar hasta el 30-40%, si no son diagnosticados y tratados de forma adecuada durante el periodo crítico.

En el diagnóstico diferencial deben de considerarse enfermedades como Chikungunya y otras fiebres víricas transmitidas por artrópodos, como paludismo y leptospirosis, además de influenza, sarampión, rubéola, tifoidea, tifus, enfermedades febriles sistémicas a menudo eruptivas, y en general las enfermedades febriles sin foco claro.

El dengue se comporta de forma endemo-epidémica en zonas urbanas y rurales del continente Americano, Sureste de Asia, Este del Mediterráneo, Pacífico occidental, y en el continente Africano. En África occidental probablemente se transmite en forma epizootica aunque también se encuentra dengue urbano.

En Europa la última gran epidemia de dengue se notificó en Grecia y en otros países mediterráneos, incluida España, en 1927 y 1928, y el vector implicado fue el *Aedes aegypti*. Desde entonces y hasta el 2010, todos los casos de dengue ocurridos en Europa habían sido casos importados en viajeros procedentes de zonas endémicas. En 2010 se notificaron los dos primeros casos de dengue autóctonos, en Francia (Niza) y en Croacia, donde el *Ae. albopictus* fue el vector implicado. En 2012 se notificó en la isla de Madeira (Portugal) un importante brote de circulación autóctona asociado al vector *Ae. aegypti*. En el año 2018 se notificaron seis casos autóctonos de dengue en España. El *Ae. albopictus* está presente en toda el área mediterránea y se ha detectado también en zonas del interior y norte del país, por lo que no se puede descartar la detección de nuevos casos autóctonos, especialmente en periodos de alta actividad vectorial.

Agente

Virus del dengue, familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Tiene cuatro serotipos (dengue 1, dengue 2, dengue 3 y dengue 4). Los serotipos que ocasionan dengue grave más frecuentemente son el tipo 2, 3, y 4, y en último lugar el tipo 1. No es infrecuente la coexistencia de más de un serotipo en un brote. La infección por un serotipo confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga) y sólo por unos meses contra los otros serotipos (inmunidad heteróloga).

Reservorio

El virus se mantiene en un ciclo que, en centros urbanos de clima tropical, incluye al ser humano y al mosquito del género *Aedes*, y en las selvas de Asia suroriental y África occidental (y probablemente en las selvas de América central y del sur), en un ciclo mono-mosquito donde el mono actúa como reservorio.

Modo de transmisión

El principal mecanismo de transmisión es a través de la picadura de mosquitos, fundamentalmente del género *Aedes*. Estos mosquitos tienen hábitos peridomésticos condicionando la transmisión, predominantemente doméstica. Actúan de día, con mayor actividad hematófaga dos horas después del amanecer y varias horas antes de la puesta del sol. Se ha detectado *Ae. aegypti* en la isla de Madeira, donde las condiciones climáticas favorecen su establecimiento, y de forma puntual en Holanda. En España las condiciones climáticas permitirían que estos vectores volvieran a establecerse en nuestro entorno. También se han registrado brotes de dengue transmitidos por *Ae. albopictus*, una especie urbana actualmente en extensión por el mundo y mucho más frecuente que el *Ae. aegypti* en Europa meridional. En raras ocasiones la transmisión puede deberse a la transfusión de sangre procedente de donantes infectados y hay evidencia de la posibilidad de transmisión vertical del dengue.

Se han comunicado infecciones en el laboratorio.

Periodo de incubación

De 3 a 14 días, por lo común de cuatro a diez días.

Periodo de transmisibilidad

No existe transmisión de persona a persona. Los enfermos son infectivos para el mosquito durante el periodo virémico, que suele durar de 4 a 7 días (máximo 10 días), desde poco antes del periodo febril hasta el final del mismo. El mosquito se vuelve infectivo a partir de 7 a 8 días después de alimentarse con sangre virémica y lo sigue siendo el resto de su vida, que en promedio es de 10 días, pero puede sobrevivir hasta 42 días dependiendo de las condiciones ambientales. La temperatura ambiente puede modificar también el tiempo que tarda el mosquito en volverse infectivo, disminuyendo a temperaturas altas.

Susceptibilidad

Toda persona es susceptible de infectarse por el virus del dengue. La infección puede presentarse de forma asintomática entre el 40 y el 80% de las personas infectadas. La infección por un serotipo determinado brinda inmunidad homóloga de larga duración. Sin embargo, no protege frente a una nueva infección por un serotipo diferente. Además, el principal factor de riesgo de padecer un dengue grave es la infección por un segundo serotipo diferente de este virus.

El desarrollo de vacunas frente al dengue se ha considerado prioritario por la OMS y hay actualmente varias propuestas en evaluación.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

Detectar los casos importados con el fin de establecer las medidas de prevención y control para evitar la aparición de casos secundarios y de notificar la actividad viral en el lugar de la infección.

Detectar de forma temprana los casos autóctonos, para orientar las medidas de control y evitar la circulación del virus, sobre todo en áreas con presencia de un vector competente.

Definición de caso

Criterio clínico

Aparición aguda de fiebre mayor de 38.5º C de inicio repentino, de 2 a 7 días de duración, sin afección de vías respiratorias superiores, en ausencia de otro foco de infección, **Y**

Al menos DOS de los siguientes signos:

- Nauseas, vómitos.
- Erupción cutánea.
- Malestar y algún signo de dolor: cefalea, mialgia, lumbalgia, artralgias, dolor retro-orbitario.
- Petequias o prueba del torniquete positivo.
- Leucopenia, trombocitopenia.

O cualquier signo de alerta:

- Dolor abdominal intenso y continuo.
- Vómitos persistentes.
- Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx tórax).
- Sangrado de mucosas.
- Somnolencia o irritabilidad.
- Hepatomegalia (>2 cm).
- Laboratorio (si está disponible): incremento brusco del hematocrito con rápida disminución del recuento de plaquetas.

Criterios clínicos de dengue grave

- Extravasación grave de plasma con choque o acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria.
- Hemorragia espontánea grave.
- Fallo multiorgánico.

Criterio de laboratorio

Al menos UNO de los siguientes criterios de confirmación:

- Aislamiento del virus en muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico o de antígenos virales en muestra clínica.
- Seroconversión de anticuerpos IgG o IgM en sueros pareados, o aumento por cuadruplicado del título de IgG en sueros pareados (con una separación entre la toma de muestras de una a tres semanas). Si la seroconversión o el aumento significativo de anticuerpos es el único criterio positivo, debe excluirse la infección por otro flavivirus.

Criterio de laboratorio para caso probable

- La presencia de anticuerpos IgM y/o IgG en una muestra simple.

La elección de una técnica diagnóstica u otra está en función del momento en que se toma la primera muestra y el tiempo que ha pasado desde el inicio de síntomas. El aislamiento del virus, la detección del ácido nucleico y la detección de antígenos se pueden realizar hasta el quinto día desde el inicio de síntomas (duración de la viremia). Al final de la fase aguda de la infección la serología constituye el método de elección. Para este método se necesitarían dos muestras de suero pareadas tomadas con una separación de 15 días. La IgM específica aumenta y es detectable en el 50% de los pacientes alrededor de los días 3 a 5 después del comienzo de síntomas, aumenta al 80% de pacientes para el día 5 y en el 99% de los pacientes se detecta en el día 10. En las infecciones que se producen en un huésped previamente infectado por otro serotipo, la IgM aparece generalmente a los 2 o 3 días del comienzo de la enfermedad, y tiene una duración muy corta. Respecto a los anticuerpos IgG, se pueden detectar en títulos bajos al final de la primera semana de la enfermedad, y aumentan lentamente desde entonces, pudiendo ser detectables desde varios meses siguientes a toda la vida (anexo II).

Por todo ello, se recomienda que se cite al paciente a los 15 días de la primera toma de muestra. No sería necesaria la segunda muestra si en la primera se detecta ARN viral o antígenos virales o se aísla al virus.

Los casos se enviarán al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII) para la confirmación del diagnóstico y la caracterización del virus detectado.

Criterio epidemiológico

Residir o haber visitado áreas con transmisión actual de dengue en el plazo de 15 días anteriores a la aparición de los síntomas.

La infección ha tenido lugar al mismo tiempo y en la misma zona donde se han producido otros casos probables o confirmados de dengue.

Clasificación de los casos

Caso sospechoso: Persona que cumple los criterios clínicos.

Caso probable: Persona que cumple los criterios clínicos y algún criterio epidemiológico o cumple criterio de laboratorio de caso probable.

Caso confirmado: Persona que cumple los criterios clínicos, con o sin criterios epidemiológicos, y que cumple algún criterio de confirmación de laboratorio.

Se considerará un **caso autóctono** cuando no haya antecedente de viaje a una zona endémica en los 15 días anteriores al inicio de síntomas.

MODO DE VIGILANCIA

La vigilancia del dengue difiere en función del riesgo de transmisión según la presencia o ausencia del vector competente en las diferentes zonas de España (*Ae. albopictus*).

En cualquier zona, los casos importados confirmados se notificarán de forma individualizada al Centro Nacional de Epidemiología a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y se enviará la información de la encuesta epidemiológica de declaración del caso que se anexa con una periodicidad semanal. La información del caso podrá actualizarse después de la declaración inicial y se hará una consolidación anual de la información.

Cuando se trate de un caso autóctono probable o confirmado, se considerará como “adquisición de una enfermedad en una zona hasta entonces libre de ella” y por tanto se convierte en una alerta de salud pública. Por esta razón, el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma informará de forma urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y al Centro Nacional de Epidemiología. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005). El formulario anexo de declaración individualizada se enviará también al Centro Nacional de Epidemiología a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Si se detecta un caso autóctono se realizará una investigación epidemiológica con la finalidad de establecer la cadena de transmisión en el nivel local y descartar otros casos autóctonos relacionados. Para la investigación epidemiológica se utilizará la encuesta de caso anexa. Los datos recogidos orientarán la investigación entomológica que deberá comenzar tras la detección de un caso autóctono.

En las zonas con presencia de vector competente para la transmisión de la enfermedad se reforzará la vigilancia durante el periodo de actividad del vector. Según los datos disponibles actualmente, este periodo se establece desde el 1 mayo al 30 noviembre. Durante este periodo se llevará a cabo una búsqueda activa de casos sospechosos y confirmación por laboratorio de los mismos. Si se detecta en estas zonas un caso de dengue importado se iniciará una investigación epidemiológica con la finalidad de detectar una posible transmisión autóctona.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Medidas preventivas

Las medidas preventivas de Salud Pública difieren en función del riesgo de transmisión según la presencia o ausencia del vector competente (*Ae. albopictus*) en las diferentes zonas de España.

En las zonas donde se ha detectado presencia de vector competente para esta enfermedad, y a nivel comunitario, la prevención de la transmisión local en España debe hacer hincapié en la lucha contra el vector.

En relación a estas *medidas ambientales encaminadas al control vectorial*, se deberían realizar periódicamente estudios comunitarios para precisar la densidad de la población de mosquitos, reconocer los hábitats con mayor producción de larvas y promover programas para su eliminación, control o tratamiento con los mecanismos apropiados.

Por otro lado, dado que es una enfermedad emergente, es muy importante la sensibilización, tanto de la población general como de los profesionales sanitarios.

La educación dirigida a la población general es fundamental para que participe en las actividades de control en el ámbito peridoméstico, debido al comportamiento específico del vector transmisor. Se recomienda el desarrollo de herramientas de comunicación con mensajes preventivos específicos enfocados a reducir las superficies donde se facilite el desarrollo del mosquito (recipientes donde se acumule el agua, jardines y zonas verdes de urbanizaciones cercanas a las viviendas, fugas, charcos, residuos, etc.)

De la misma manera, es importante que *los profesionales sanitarios* estén informados del potencial riesgo de que se produzcan casos por esta enfermedad ya que facilitaría la detección precoz de los casos, mejoraría el manejo de los mismos y el control de la enfermedad.

Además, si se **confirmara un caso autóctono** en el territorio o se detectara transmisión local, todos los sectores de la comunidad deben implicarse en las acciones para la prevención y control de esta enfermedad: educativos, sanitarios, ambientales, infraestructuras, etc.... En este caso, *a nivel individual*, la protección frente a la picadura de mosquito es la principal medida preventiva. Se utilizarían repelentes tópicos en las partes descubiertas del cuerpo y sobre la ropa. Algunos de eficacia probada son los repelentes a base de DEET (N,N-dietil-m-toluamida), permitido en niños mayores de 2 meses y en embarazadas en concentraciones inferiores al 10%. También se pueden utilizar otros con diferentes principios activos, Icaridin-Propidina (icaridin) y el IR3535® (etil-butil-acetil-aminopropionato). El uso de mosquiteras en puertas y ventanas contribuiría a disminuir la población de mosquitos en el interior de las viviendas, sobre todo durante el día y manteniéndolas cerradas. También es importante la lucha individual frente el mosquito en la zona peridoméstica.

Medidas ante casos, sus contactos y medio ambiente

Control del caso

No existe tratamiento específico ni profilaxis. Se llevará a cabo el tratamiento sintomático - sobre todo la rehidratación oral- y la vigilancia de los signos de alarma y las complicaciones

en la etapa crítica, es decir, en las 48 horas posteriores a la caída de la fiebre. Está contraindicado el uso de ácido acetilsalicílico.

Dado que no se transmite persona-persona, se tomarán las precauciones estándar en el medio sanitario.

Con el fin de prevenir la transmisión a nivel local, se aislará el caso frente a los mosquitos impidiendo su contacto mediante la protección individual frente a la picadura de mosquitos a través de mosquiteras en la cama y repelentes eficaces, especialmente en zonas de circulación del vector.

Control del contacto y del medio ambiente

No existen contactos como tales, ya que no se transmite persona a persona.

Si se detecta un **caso autóctono** o un **caso importado** en una **zona con vector competente** en el **periodo de actividad del vector**, se procederá a la búsqueda activa de nuevos casos. Esta búsqueda activa se realizará mediante una investigación de nuevos casos en el sitio de residencia del paciente durante las dos semanas previas al comienzo de la enfermedad. Se alertará a los servicios médicos de Atención Primaria y Especializada del territorio epidémico definido para que se tenga en cuenta este posible diagnóstico y detectar casos que hayan pasado inadvertidos. El territorio epidémico se definirá según la extensión del vector competente y las características del brote. Se mantendrán estas actividades de búsqueda activa durante los 45 días posteriores al inicio de los síntomas del último caso declarado (este período corresponde al doble de la duración media del ciclo de transmisión del virus, desde el momento en el que el mosquito pica al humano -PI 15 días- hasta el final de la viremia en el hombre -PV 7 días-).

En relación con las **medidas ambientales**, se recomienda una investigación entomológica y se procederá a una intervención rápida ambiental mediante la lucha antivectorial en la vivienda del caso y alrededores.

Otras medidas de salud pública

1. Medidas de precaución para las donaciones de sangre

Dado que existe riesgo de transmisión a través de la donación de sangre procedente de donantes infectados, se adaptarán las medidas de precaución relacionada con la donación de sangre según establezca el Comité Científico de Seguridad Transfusional. Estas medidas de precaución frente al dengue se adoptarán y revisarán en caso de confirmación de transmisión local en una zona de España.

2. Recomendaciones a viajeros

Se recomienda la información a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas sobre el riesgo de infección, el modo de transmisión, la sintomatología y el periodo de incubación. La principal medida preventiva de forma individual, como se ha indicado anteriormente, es el uso tópico de repelentes de mosquitos, y el uso de mosquiteras para puertas y ventanas o aire acondicionado cuando se encuentre dentro de los edificios, sobre todo durante el día. Se comunicará a estos viajeros la importancia de acudir al médico si se produce fiebre y al menos un signo de dolor siguiente: cefaleas, mialgia, lumbalgia, dolor retro-orbitario y/o manifestaciones hemorrágicas que no se deban a otra causa médica, dentro de los 15 días siguientes a abandonar la zona endémica. La actualización de las zonas endémicas está disponibles en la página: <http://www.healthmap.org/dengue/index.php>

BIBLIOGRAFÍA

Heymann L. El control de las enfermedades transmisibles. 19ª Edición. Washington, D.C.: OPS, Asociación Americana de Salud Pública, 2011. 117-124.

Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. W.H.O. (WHO), Editor. 2009.

Laboratory Guidance and Diagnostic Testing for Dengue. Available from:<http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/laboratory.html>

Schmidt-Chanasit J, Haditsch M, Schoneberg I, Gunther S, Stark K, Frank C. Dengue virus infection in a traveller returning from Croatia to Germany. Euro Surveill. 2010;15:pii:19677.

La Roche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, Lenglet A, Jourdain F, Leparç-Goffart I, Charlet F, Ollier L, Mantey K, Mollet T, Fournier JP, Torrents R, Leitmeyer K, Hilairet P, Zeller H, Van Bortel W, Dejour-Salamanca D, Grandadam M, Gastellu-Etchegorry M. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010.

Gubler, D. Andcuno, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Cab International. 1997.

Protocolo de vigilancia y control de dengue. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Septiembre de 2009.

Berberian, G., et al. "[Perinatal dengue infection]." Arch.Argent Pediatr. 109.3 (2011): 232-36.

Guzman, M. G., et al. "Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997." Am.J.Epidemiol. 152.9 (2000): 793-99.

Halstead, S. B. "Dengue." Lancet. 370.9599 (2007): 1644-52.

Pouliot, S. H., et al. "Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review." Obstet.Gynecol.Surv. 65.2 (2010): 107-18.

Werner D, Kronefeld M, Schaffner F, Kampen H. Two invasive mosquito species, *Aedes albopictus* and *Aedes japonicus japonicus*, trapped in south-west Germany, July to August 2011.

Halstead SB, Heinz FX. Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria. Vaccine, 2005, 23(7):849--856.

Anexo I. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE DENGUE

DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN

Comunidad Autónoma declarante: _____

Identificador del caso para el declarante: _____

Fecha de la primera declaración del caso¹: __-__-__

Identificador del laboratorio²: _____

DATOS DEL PACIENTE

Identificador del paciente³: _____

Fecha de Nacimiento: __-__-__

Edad en años: __ Edad en meses en menores de 2 años: __

Sexo: Hombre Mujer

Lugar de residencia:

País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

País de nacimiento: _____ Año de llegada a España: _____

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha del caso⁴: __-__-__

Fecha de inicio de síntomas: __-__-__

Manifestación clínica (marcar las opciones que correspondan):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Cefalea | <input type="checkbox"/> Derrame seroso |
| <input type="checkbox"/> Dolor retroorbitario | <input type="checkbox"/> Fiebre |
| <input type="checkbox"/> Hepatomegalia | <input type="checkbox"/> Lumbalgia |

¹ Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).

² Los códigos y literales están disponibles en el fichero electrónico.

³ Nombre y Apellidos.

⁴ Fecha del caso: Es la fecha de inicio de síntomas o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de diagnóstico, fecha de hospitalización, etc..).

- Mialgia Sangrado de mucosas
 Vómitos persistentes Dolor abdominal intenso y continuo
 Petequias (prueba del torniquete positivo)
 Alteraciones de consciencia (somnolencia, irritabilidad) Otra

Para dengue grave:

- Shock hipovolémico Sangrado grave Fallo multiorgánico

Complicaciones: Sí No

Hospitalizado⁵: Sí No

Fecha de ingreso hospitalario: __-__-____ Fecha de alta hospitalaria: __-__-____

Defunción: Sí No

Fecha de defunción: __-__-____

Lugar del caso⁶:

País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

Importado⁷: Sí No

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de recepción en el laboratorio fuente: __-__-____

Fecha de diagnóstico de laboratorio: __-__-____

Agente causal: Virus del Dengue

Muestra (marcar la muestra principal con resultado positivo):

Sangre

Suero

LCR

⁵ Hospitalizado: Estancia de al menos una noche en el hospital.

⁶ Lugar del caso (país, CA, prov, mun): Es el lugar de exposición o de adquisición de la infección, en general, se considerará el lugar donde el paciente ha podido contraer la enfermedad. En caso de desconocerse se consignará el lugar de residencia del caso.

⁷ Importado: El caso es importado si el país del caso es diferente de España.

Prueba (marcar las pruebas positivas en la muestra principal):

- Ácido Nucleico, detección
- Antígeno, detección
- Aislamiento
- Anticuerpo, IgM
- Anticuerpo, IgG
- Anticuerpo, seroconversión

Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR): Sí No

Identificador de muestra del declarante al LNR: _____

Identificador de muestra en el LNR: _____

DATOS DEL RIESGO

Ocupación de riesgo (marcar una de las siguientes opciones):

- Medioambiental: agua
- Medioambiental: animal
- Medioambiental: suelo

Exposición (marcar una de las siguientes opciones):

- Contacto con animal (excepto vector), tejidos de animales, o derivados
- Contacto con animal como vector/vehículo de transmisión
- Ha recibido: transfusiones o hemoderivados, hemodiálisis, transplantes..., sin especificar
- Persona a Persona: Madre-Hijo. Es un recién nacido de madre infectada o portadora

Datos de viaje:

Viaje durante el periodo de incubación: Sí No

Lugar del viaje:

País: _____

Fecha de ida: __-__-____

Fecha de vuelta: __-__-____

CATEGORIZACIÓN DEL CASO

Clasificación del caso (marcar una de las siguientes opciones):

- Sospechoso
 Probable
 Confirmado

Criterios de clasificación de caso:

Criterio clínico Sí No

Criterio epidemiológico Sí No

Criterio de laboratorio Sí No

Categoría diagnóstica (marcar una de las siguientes opciones):

- Dengue grave⁸
 Dengue no grave

Asociado:

A brote: Sí No Identificador del brote: _____

C. Autónoma de declaración del brote⁹: _____

OBSERVACIONES ¹⁰

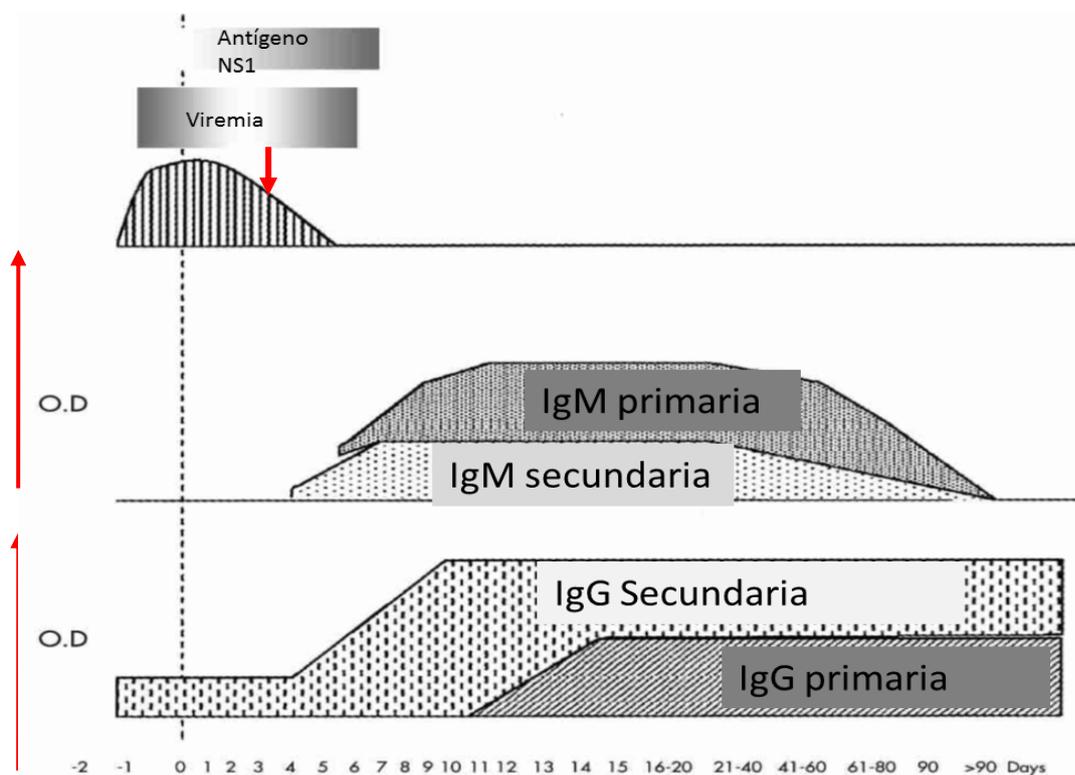
Anexo II. Diagnóstico de Dengue

⁸ Dengue grave: Choque hipovolémico, Manifestaciones hemorrágicas y fallo multi-orgánico.

⁹ C. Autónoma de declaración del brote: aquella que ha asignado el identificador del brote

¹⁰ Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta

FIGURA 1: Curva de marcadores diagnósticos para dengue.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009.

TABLA 1: Lista de métodos diagnóstico para dengue, características y requerimientos.

Método	Espécimen	Toma muestra	Tiempo para resultados	Requerimientos
Cultivo viral: Aislamiento viral en células de mosquito (C6/36), o Vero e indentificación por Inmunofluorescencia	Suero*, sangre total, tejidos, LCR	1- 5 días de iniciado los síntomas (fase virémica)	5-10 días	BSL3, instalaciones de cultivo celular
Detección de genoma PCR en tiempo real y PCR convencional)	Suero*, sangre total, tejidos, LCR	1-6 días de iniciado los síntomas (fase de viremia)	1-2 días	Instalaciones para biología molecular
Detección de antígeno NS1	Suero	1- 10 días de iniciado los síntomas (fase	1 día (ELISA) 1 hora (tiras rápidas)	Equipamiento para ELISA

		aguda)		
ELISA IgM captura	Suero	4-5 días de iniciado los síntomas	1-2 días	Equipamiento para ELISA
ELISA IgG (sueros pareados)	Suero	1º suero:5-7 días de iniciado los síntomas y el 2º: más de 14 días	1 día	Equipamiento para ELISA
Anticuerpos neutralizantes	Suero	5-14 días	5-10 días	BSL3,Cultivo

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009.

*Muestra de preferencia

Métodos y protocolos en uso en el Centro Nacional de Microbiología, ISCIII

Métodos directos

Cultivo viral: en células de mosquitos (*Ae. albopictus*, C6/36 HT) y en células Vero E6.

Detección de genoma:

PCR en tiempo real: método diseñado en la región 3' no codificante. PCR en tiempo real de tipo "singleplex" que emplea sondas Taqman, detecta los 4 serotipos de virus dengue pero no los diferencia. El resultado que se obtiene es si en la muestra se detecta o no genoma de virus dengue. Referencia: no publicado.

PCR convencional:

Método nested específico que amplifica la región C terminal del gen de la envuelta y el N terminal de la proteína no estructural 1 (E/NS1). Es un método multiplex que detecta los 4 serotipos y los diferencia según el tamaño del producto amplificado. Además, por secuenciación del fragmento amplificado, se obtiene información para filogenia y epidemiología molecular. Referencia: Domingo *et al.* J Travel Med. 2011 May-Jun;18(3):183-90.

Método nested genérico diseñado en el gen de la polimerasa viral (NS5). Detecta los 4 serotipos del dengue y además otros flavivirus patógenos como Fiebre Amarilla, Virus del Nilo Occidental Usutu, Encefalitis japonesa y de San Luis, flavivirus, patógenos o no. Por secuenciación del producto amplificado se identifica el flavivirus que está presente en la muestra. Referencia: Sánchez-Seco *et al.* J Virol Methods. 2005 Jun;26(1-2):101-9.

Detección de antígeno NS1: Método comercial basado en un ELISA tipo sándwich. Platelia™ Dengue NS1 Ag-ELISA (Biorad Laboratories, Marnes-La-Coquette, Francia). Referencia: Lima *et al.* PLoS Negl Trop Dis. 2010 Jul 6;4 (7):e738

Métodos indirectos

Detección de IgM: Método de ELISA comercial basado en la captura de anticuerpos tipo IgM. Referencia: Panbio®(E-DEN01M)

Detección de IgG: Método comercial de ELISA indirecto.

Referencia: Panbio®(E-DEN01G). **Estudio de avidéz de IgG:** Basado en el método anterior, con tratamiento previo de la muestra con urea para determinar la avidéz de anticuerpos tipo IgG y discriminar infecciones primarias de secundarias. Referencia: Domingo *et al.* Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Sep; 65(1):42-8

Métodos rápidos para el diagnóstico de dengue (bajo evaluación pero no en uso en el CNM, ISCIII): SD Dengue Duo Bioline (STANDARD DIAGNOSTICS), que combina la detección de antígeno NS1 y la detección de anticuerpos IgM/IgG. Referencia: Blacksell, SD., *et al*, 2011; Wang SM *et al*, 2010).

Envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología

Se utilizará la aplicación informática **GIPI**. Se seguirán las instrucciones, tanto para el envío y tipo de las muestras, como para la solicitud del estudio de brotes; todo ello de acuerdo con los permisos establecidos para los responsables de las comunidades autónomas. La dirección y teléfonos de contacto son:

Área de Orientación Diagnóstica

Centro Nacional de Microbiología

Instituto de Salud Carlos III

Carretera Majadahonda-Pozuelo, km 2

28220 Majadahonda-Madrid-ESPAÑA

Tfo: 91 822 37 01 - 91 822 37 23- 91 822 3694

CNM-Área de Orientación Diagnóstica <cnm-od@isciii.es>