

Protocolo de vigilancia epidemiológica de Dengue.

1. Descripción de la enfermedad.

Introducción.

El dengue es una de las principales enfermedades de transmisión vectorial en los humanos y la enfermedad viral transmitida por mosquitos que más rápidamente se ha extendido por el mundo: en las últimas décadas se ha multiplicado por 30 y ha pasado de ser endémica en 9 países en 1970 a más de 100 en la actualidad.

Se caracteriza por comienzo repentino de fiebre, típicamente bifásica, que cursa con signos de dolor (cefalea intensa, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias), astenia, anorexia, náuseas, vómitos y erupción cutánea en el 50% de los casos. Es común que se presente trombocitopenia, leucopenia y alteración de las pruebas hepáticas. Entre un 40 y un 80% de las infecciones cursan de forma asintomática. Cuando se producen síntomas, el curso clínico es leve y auto limitado en la mayoría de los casos, pero una pequeña proporción de ellos (<5%) pueden progresar hacia dengue grave.

En el dengue grave (tradicionalmente llamado dengue hemorrágico/síndrome de shock por dengue) se producen síntomas derivados del aumento de permeabilidad vascular y extravasación de líquido hacia el tercer espacio: dificultad respiratoria debida a edema pulmonar, derrame pleural y pericárdico, dolor en hipocondrio por ascitis, shock hipovolémico y/o 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 es característico que ocurra en las infecciones sucesivas por serotipos diferentes en el mismo individuo, en que se desencadena una respuesta heteróloga de anticuerpos. El dengue grave también puede ocurrir durante la infección primaria en lactantes cuyas madres son inmunes al dengue. La recuperación suele producirse en los diez días posteriores al comienzo de síntomas aunque pueden persistir la fatiga y la depresión. Se debe realizar un seguimiento estricto del paciente para detectar los signos de alarma de 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 considerarse otras enfermedades víricas transmitidas por artrópodos (chikungunya, zika, fiebre amarilla, paludismo, fiebre del Nilo Occidental), además de gripe y otras enfermedades exantemáticas (sarampión, rubéola, fiebre tifoidea, tifus, leptospirosis) y en general las enfermedades febriles sin foco claro.

El dengue se comporta de forma endemo-epidémica en zonas urbanas y rurales de América, sudeste asiático, este del Mediterráneo, Pacífico occidental y África.

En Europa, la última gran epidemia de dengue se notificó en Grecia y en otros países mediterráneos, incluida España, entre 1927 y 1928 y el vector implicado fue *Aedes aegypti*. Este vector posteriormente se eliminó del territorio Europeo. Desde entonces y hasta el 2010, todos los casos de dengue ocurridos en Europa habían sido casos importados en

viajeros procedentes de zonas endémicas. Sin embargo, el riesgo de transmisión local está aumentando, ya que recientemente se han detectado vectores competentes (*Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*) en territorio europeo. En 2012 se notificó en la isla de Madeira (Portugal) un brote de más de 2000 casos de dengue autóctono asociado a *Ae. Aegypti* y en la Isla Reunión (Francia) hay un brote activo atribuido a *Ae. albopictus* que entre enero de 2018 y marzo de 2019 ha causado más de 9000 casos. En otros países del continente europeo se han sucedido desde 2010 casos esporádicos y pequeños brotes autóctonos de dengue de entre 1 y 7 casos en zonas con presencia de *Ae. albopictus*: en Francia (2010, 2013, 2014, 2015 y 2018) y Croacia (2010).

En España los primeros casos de dengue autóctono se identificaron en 2018: una primera agrupación de 3 casos que habían compartido estancia en la Región de Murcia y en Andalucía, y posteriormente otros 2 casos residentes en Murcia que se consideraron como parte del mismo brote. Además ese mismo año se identificó 1 caso aislado residente en Cataluña, no relacionado con el brote anterior. Existe riesgo de que se produzcan nuevos casos por transmisión local en zonas con presencia de *Ae. albopictus*, especialmente durante los períodos de alta actividad vectorial.

Agente.

Virus del dengue, familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Existen cuatro serotipos (dengue 1 a 4). Los serotipos que ocasionan dengue hemorrágico más frecuentemente son el 2, 3, 4 y en último lugar el tipo 1. En las zonas endémicas, no es infrecuente la coexistencia de más de un serotipo en un brote.

Reservorio.

El humano es el principal reservorio. El virus se mantiene en zonas urbanas de clima tropical y subtropical en un ciclo entre el ser humano y el mosquito del género *Aedes*. Existe otro ciclo selvático en zonas de Asia y África (y probablemente en las selvas de América) en el que el mono actúa como reservorio, aunque no hay evidencia de que estos virus puedan desencadenar grandes epidemias.

Modo de transmisión.

El principal mecanismo de transmisión es a través de la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes*. Son preferentemente antropofílicos y tienen un hábito de alimentación diurno, con picos de actividad en las primeras horas de la mañana y últimas horas de la tarde. El vector más competente es *Ae. aegypti*, que en Europa se ha reestablecido en Madeira y está presente en el entorno del Mar Negro. En España existen regiones medioambientalmente favorables a su reintroducción, aunque de momento solo se ha detectado de forma puntual en Fuerteventura (Canarias), donde tras 18 meses de vigilancia entomológica continua se considera ya erradicado. *Ae. albopictus* es también competente para transmitir la infección aunque de forma menos eficiente. Es una especie invasora con gran capacidad de adaptación que se ha extendido por todo el mundo incluida Europa. En España se encuentra en expansión y se ha establecido en Cataluña, C. Valenciana, Murcia, Baleares, Andalucía, Aragón y País Vasco. Se ha introducido además en Extremadura y Madrid de forma puntual. *Ae. japonicus* es otro mosquito invasor recientemente encontrado en Asturias y en Cantabria, cuya capacidad vectorial para la infección sólo se ha demostrado en laboratorio.

En raras ocasiones la transmisión puede deberse a la transfusión de sangre procedente de donantes infectados, trasplante de órganos o tejidos, pinchazo con material infectado y salpicadura. La transmisión vertical es común en madres virémicas durante el parto, y no se descarta transmisión durante la lactancia materna aunque no se ha documentado ningún caso.

Periodo de incubación.

El periodo de incubación es de entre 4 y 7 días (puede variar entre 3-14 días).

Periodo de transmisibilidad.

Los enfermos son infectivos para el mosquito durante el periodo virémico que suele durar de 4 a 7 días (máximo 12 días), desde poco antes del periodo febril hasta el final del mismo. Los pacientes asintomáticos también desarrollan viremia y pueden transmitir la infección.

El periodo de incubación extrínseco, desde que un mosquito pica a una persona infectada hasta que a su vez es capaz de transmitir la enfermedad tras picar a un huésped susceptible, es en promedio de 8-10 días. Los mosquitos infectados permanecen infecciosos el resto de su vida, que en promedio es de 25 días, pero puede sobrevivir hasta 42 días dependiendo de las condiciones ambientales. La temperatura ambiente también puede modificar el tiempo que tarda el mosquito en volverse infectivo, disminuyendo a temperaturas altas. Además, existe transmisión transovárica y venérea del virus durante la reproducción de los mosquitos, que puede contribuir al mantenimiento de los ciclos de transmisión, especialmente en los periodos inter-epidémicos.

Susceptibilidad

Toda persona es susceptible de infectarse por el virus del dengue. La infección por un serotipo determinado confiere inmunidad de larga duración frente al mismo (inmunidad homóloga) y solo por unos meses contra otros serotipos (inmunidad heteróloga). La infección puede presentarse de forma asintomática entre el 40 y el 80% de las personas infectadas. El principal factor de riesgo de padecer un dengue grave es la infección por un segundo serotipo diferente de este virus. Esto también puede ocurrir en los niños que tienen anticuerpos maternos, en sucesivas infecciones. Las embarazadas son otro grupo en riesgo de padecer dengue grave, sobre todo en el tercer trimestre, además de parto pretérmino y muerte fetal.

La única vacuna autorizada en el mundo no está aún aprobada en España y sólo está indicada en personas que hayan tenido infección por virus del dengue para reducir el riesgo de dengue grave en infecciones sucesivas. No se recomienda en personas que nunca han padecido dengue ya que puede incrementar la gravedad del mismo.

2. Vigilancia de la enfermedad.

Objetivos.

1. Detectar precozmente los casos importados, con el fin de establecer las medidas necesarias para evitar la aparición de casos secundarios y brotes autóctonos –sobre todo en áreas con presencia de vector competente– y de notificar la transmisión activa del virus en el lugar donde se adquirió la infección.
2. Detectar precozmente los casos autóctonos, con el fin de establecer las medidas de prevención y control para evitar la circulación del virus en nuestro país y prevenir y controlar los brotes autóctonos.

Definición de caso.

Criterio clínico:

- Fiebre¹ de aparición brusca, en ausencia de otro foco de infección

Y

Al menos **DOS** de los siguientes signos:

- Cefalea intensa
- Dolor retro-orbitario
- Mialgias
- Artralgias
- Lumbalgia
- Náuseas, vómitos
- Erupción cutánea

Criterios clínicos de dengue grave:

- Extravasación grave de plasma con choque o acumulación de líquidos con distrés respiratorio.
- Hemorragia espontánea grave.
- Fallo orgánico grave (insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática)
- Alteración de la conciencia.

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.
- Residir o haber visitado en el plazo de 15 días anteriores a la aparición de los síntomas áreas no endémicas con presencia de *A. albopictus* o *A. aegypti* en los periodos de actividad de los mismos.
- La infección ha tenido lugar al mismo tiempo y en la misma zona donde se han producido otros casos probables o confirmados de dengue.

¹ Temperatura corporal $\geq 37,7$ °C, aunque para valorarlo se deberá tener en cuenta si el paciente ha tomado antitérmicos, está en situación de inmunodepresión o cualquier otra situación que pueda afectar a la temperatura corporal, como son los niños, ancianos, etc.

Criterio de laboratorio:

Al menos UNO de los siguientes criterios de confirmación:

- Aislamiento del virus en muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico viral en muestra clínica.
- Detección de antígeno.
- Seroconversión de anticuerpos específicos del virus o aumento de cuatro veces el título en muestras recogidas con una separación de unos 15 días.
- Detección de anticuerpos IgM confirmada por neutralización.

Criterio de laboratorio para caso probable

- La presencia de anticuerpos IgM en una muestra simple (no confirmada por neutralización).

En el anexo II se encuentran disponibles las especificaciones de laboratorio para el diagnóstico de un caso de dengue.

Se podrán **enviar muestras** de los casos al laboratorio de referencia del **Centro Nacional de Microbiología (CNM)**, para la confirmación del diagnóstico virológico y/o serológico, según se indica en el anexo II, con comunicación previa a la Dirección de Salud y de esta a la Subdirección de Epidemiología.

Clasificación de los casos.

Caso sospechoso: persona que cumple el criterio clínico y algún criterio epidemiológico.

Caso probable: persona que cumple el criterio clínico, algún criterio epidemiológico y el criterio de laboratorio de caso probable.

Caso confirmado: persona que cumple algún criterio de confirmación de laboratorio.

Se considerará un **caso autóctono** cuando el paciente haya pasado la totalidad de su periodo de incubación en España, o haya pasado parte del mismo en España y el resto en una zona donde no haya transmisión conocida de dengue ni presencia conocida del vector.

A efectos de intervención se considerará **brote**: la aparición de al menos un caso autóctono relacionado con vector. **A efectos de notificación**, se considerará **brote** a la detección de dos o más casos con una fuente de infección común distinta de viaje a zona con circulación conocida de virus.

3. Modo de vigilancia.

La vigilancia de la enfermedad por virus dengue difiere en función de si se trata de un caso importado o de un caso autóctono y según la presencia o ausencia de actividad del vector competente y las diferentes épocas del año. Se definen como zonas con actividad del vector, aquellas en las que un vector competente (en nuestro medio, *Ae. albopictus*) se encuentra establecido, en los meses desde el 1 mayo al 30 noviembre.

Independientemente de que pueda representar una urgencia clínica para el paciente, la presencia de casos que cumplan con los criterios de caso “sospechoso”, “probable” o “confirmado” de dengue representa una urgencia epidemiológica, siendo pues un evento de **declaración individualizada y urgente**, a efectos de vigilancia epidemiológica. El objetivo de esta notificación es que, en caso de actividad del vector, se pueda iniciar una investigación epidemiológica y entomológica para guiar la implementación de las medidas preventivas necesarias. La urgencia en la notificación es especialmente importante si se trata de un caso “autóctono”.

Además de proceder a su notificación sistemática por el procedimiento habitual en el momento de su conocimiento (de la sospecha, sin esperar al diagnóstico de confirmación) todos los casos de dengue han de ser notificados a la Dirección de Salud de Área **por la vía más rápida** (teléfono, fax) y en todo caso **dentro de las 24 horas siguientes** a su detección, por el profesional que lo conozca. Si la notificación se hiciera fuera del horario laboral habitual, se realizará a través del teléfono único de urgencias y emergencias de Extremadura 1-1-2. La Dirección de Salud del Área comunicará a la mayor brevedad posible a la Subdirección de Epidemiología la situación declarada, con la información disponible en ese momento, por correo-e, o por fax o teléfono si la situación lo precisa, sin perjuicio de su comunicación por escrito en cualquier caso.

La Dirección de Salud de Área investigará de forma inmediata todos los casos detectados, recogiendo la información de forma individualizada según el conjunto de variables especificadas en la encuesta epidemiológica (anexo I) y cualquier otra información de interés relativa al caso, procediendo a la carga de todos los datos en el aplicativo informático de gestión del Sistema EDO; así mismo **establecerá las medidas de control** que proceda, realizando las actividades indicadas más adelante. Todos los profesionales, centros, servicios y unidades del Sistema Sanitario Público, prestarán a la Dirección de Salud la colaboración necesaria que esta es solicite, a tales fines.

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

La Dirección de Salud comunicará a la Subdirección de Epidemiología las acciones realizadas en relación con la investigación del caso. La información del caso puede ser actualizada después de la declaración inicial y se hará una consolidación anual de la información. La Subdirección de Epidemiología será la encargada de notificar el caso a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

4. Medidas de salud pública.

Medidas preventivas.

Las medidas preventivas de Salud Pública se centran en gran medida en la lucha contra el vector. Se debe hacer vigilancia entomológica, reforzada por proyectos comunitarios, para precisar la presencia de los vectores en las distintas zonas del territorio, su densidad, reconocer los hábitats con mayor producción de larvas, y promover programas para su eliminación, control o tratamiento con los mecanismos apropiados. Estas medidas frente al vector deben realizarse de forma rutinaria lo cual no sólo será favorable para la gestión de las situaciones de riesgo cuando se produzcan, sino que mejorará la calidad de vida de las personas.

Por otro lado, dado que es una enfermedad emergente, es muy importante la sensibilización tanto de la población general como de los profesionales sanitarios. Todos los sectores de la comunidad deben implicarse en las acciones para la prevención y control de esta enfermedad: educativos, sanitarios, ambientales, infraestructuras, etc.

Estas medidas deben estar integradas en los Planes de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores que se desarrollen en los distintos niveles.

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.). Igualmente, en las zonas de actividad del vector, se recomendará a la población que tome medidas de protección individual. 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 manteniéndolas cerradas. Se recomendará el uso de manga larga y de repelentes eficaces. 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 años y en embarazadas en concentraciones inferiores al 10%. También se puede utilizar otros con diferentes principios activos como Icaridina, IR3535[®] (etil-butil- acetil-aminopropionato) y citrodiol.

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 tratamiento y el control de la enfermedad.

Medidas ante casos, sus contactos y medio ambiente.

Control del caso:

No existe tratamiento específico ni profilaxis, por lo que se llevará a cabo el tratamiento sintomático y vigilancia de las complicaciones. Dado que no se transmite persona-persona (salvo de forma excepcional por transfusión, trasplante de tejidos, órganos y células o por transmisión vertical), se tomarán las precauciones estándar en el medio sanitario.

Especialmente en las zonas con presencia conocida del vector, ante la detección de un caso, incluso en el periodo de espera a los resultados del laboratorio, se recomendará que el

paciente trate de evitar el contacto con los mosquitos mediante la protección individual a través de mosquiteras en la cama y en puertas y ventanas y el uso de manga larga y repelentes eficaces. El uso de aire acondicionado, los repelentes eléctricos y los biocidas autorizados para uso domésticos, pueden ayudar a reducir este contacto. Si el paciente se encontrara hospitalizado, el centro hospitalario establecerá las medidas necesarias para el aislamiento vectorial del paciente. Se deberán mantener estas precauciones hasta los 7 días posteriores a la fecha de inicio de síntomas (periodo virémico). En cualquier caso, se instará el paciente virémico a limitar sus desplazamientos y mantener las medidas de protección frente a picaduras, con el fin de limitar la posibilidad de infección de mosquitos de otras localidades.

Control del contacto y del medio ambiente:

Si el caso se hubiera encontrado durante la totalidad de su periodo virémico (los 7 días posteriores a la fecha de inicio de síntomas) en zonas sin actividad del vector, no se requerirán medidas para el control de contactos y del medio ambiente.

Si el caso, importado u autóctono, se hubiera encontrado en zonas de actividad del vector durante su periodo virémico, se determinarán los lugares visitados por el paciente durante este periodo. En las zonas identificadas, para reducir el riesgo de transmisión local, se deberá realizar una investigación entomológica y aplicar las medidas de control vectorial necesarias. Igualmente, se reforzará la vigilancia epidemiológica con el fin de detectar de forma precoz la aparición de nuevos casos, lo que se hará mediante una notificación a los servicios médicos de Atención Primaria y Especializada de la zona donde el caso ha permanecido durante su periodo virémico.

Si se tratara de un caso autóctono, además se debe iniciar una investigación dirigida a tratar de identificar el caso primario, detectar otros casos autóctonos que hayan podido pasar desapercibidos, y determinar el riesgo de transmisión local. Se realizará una búsqueda retrospectiva de casos en el lugar donde se encontrara el paciente durante su periodo de incubación (los 15 días previos al inicio de los síntomas). La búsqueda retrospectiva debe cubrir, como mínimo, los 45 días² anteriores a la fecha de inicio de síntomas del caso, con el objetivo de tratar de identificar el caso primario que introdujo el virus en la zona. Además, se realizará búsqueda activa de casos prospectiva, que deberá mantenerse igualmente hasta 45 días² después de la fecha de inicio de síntomas del último caso autóctono declarado. La búsqueda de casos, tanto retrospectiva como prospectiva, podrá realizarse mediante una alerta a los servicios médicos de Atención Primaria y Especializada y a los laboratorios clínicos, como por medios más exhaustivos como encuestas puerta a puerta, notificaciones a otras instituciones locales como escuelas etc., en función del riesgo de transmisión local. En relación a las medidas ambientales, se deberá realizar una investigación entomológica en las zonas donde el paciente estuvo durante el periodo de incubación y, en función de los resultados, implementar las medidas de control vectorial necesarias. Se realizarán campañas de información y sensibilización dirigidas a la población sobre las medidas preventivas de salud pública, fundamentalmente de protección individual y de lucha antivectorial en el peridomicilio.

² Este periodo corresponde al doble del tiempo medio de duración del ciclo de transmisión completo: desde que un mosquito se infecta al picar a una persona virémica, hasta el final de la viremia del siguiente caso (periodo de incubación extrínseco + periodo de incubación + periodo de viremia).

Otras medidas de salud pública.

Medidas de precaución para las donaciones de sangre:

El Comité Científico de Seguridad Transfusional ha regulado las principales recomendaciones en relación a las donaciones de sangre de personas que han visitado áreas afectadas, así como de los residentes en las mismas. La mayoría de zonas en las que se detecta el virus del dengue son al mismo tiempo zonas endémicas de paludismo por lo que quedarían excluidas de la donación al quedar incluidas dentro de los criterios de exclusión del paludismo. Además, las personas provenientes de zonas en las que existe el virus, pero no paludismo, como es el caso de las Islas Reunión, Mauricio y Seychelles entre otras, serán excluidas durante 4 semanas (28 días) desde su regreso, y si han presentado o se ha sospechado fiebre de dengue durante su estancia en la zona, o a su regreso, se excluirán durante 6 meses.

Estas medidas se revisarán en caso de confirmación de transmisión local en una zona de España.

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.

Se recomendará a los viajeros la adopción de las medidas de protección individual frente a vectores.

Se les comunicará 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>

En el siguiente enlace se puede consultar la información actualizada para la región de las Américas (OPS): <http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue.html>

Bibliografía.

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue Testing Guidance. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/testing/testing-guidance.html> [consultado 6 de mayo de 2019]
2. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Evaluación Rápida de Riesgo. Primeros casos de dengue autóctono en España. Actualización noviembre 2018. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
3. Chan M, Johanson MA. The incubation periods of dengue viruses. PlosOne. 2012;7(11):e50972.
4. DECISIÓN DE EJECUCIÓN (UE) 2018/945 DE LA COMISIÓN de 22 de junio de 2018 sobre enfermedades transmisibles y problemas sanitarios especiales relacionados que deben estar sujetos a vigilancia epidemiológica, así como las definiciones de casos pertinentes.
5. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. W.H.O. (WHO), Editor. 2009.
6. Duong V et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(47):14688-93.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Local transmission of dengue fever in France and Spain 2018. 22 October 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
8. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11(3):480–96.
9. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990–2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2017 Jul 12 [cited 2019 Feb 8];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506197/>
10. Hasan S, Jamdar SF, Alalowi M, Al Ageel Al Beaiji SM. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. J Int Soc Prev Community Dent. 2016;6(1):1–6.
11. Heymann L. El control de las enfermedades transmisibles. 20ª Edición. Washington, D.C.: OPS, Asociación Americana de Salud Pública, 2015.
12. Lucientes J, Molina R. Informe de 2017 de la Vigilancia entomológica en aeropuertos y puertos frente a enfermedades infecciosas exóticas y Vigilancia de potenciales vectores autóctonos de dichas enfermedades. Departamento de patología animal de la Universidad de Zaragoza e Instituto de Salud Carlos III.
13. Paixão ES, Teixeira MG, Costa M da CN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul 1;16(7):857–65.
14. Pang T, Mak TK, Gubler DJ. Prevention and control of dengue—the light at the end of the tunnel. Lancet Infect Dis. 2017 Mar;17(3):e79–e87
15. Sánchez-Vargas I, Harrington LC, Doty JB, Black WC 4th, Olson KE. Demonstration of efficient vertical and venereal transmission of dengue virus type-2 in a genetically diverse laboratory strain of *Aedes aegypti*. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Aug 31;12(8):e0006754.
16. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. Travel Med Infect Dis. 2013;11(5):274–84.
17. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Denge. Lancet 2019; 393: 350–63
18. World Health Organization. Global Strategy for dengue prevention and control 2012–2020. Geneva: Neglected Tropical Diseases WHO; 2012.

Anexo I. Modelo de encuesta epidemiológica de Dengue.

Identificación del caso y de la declaración: A cumplimentar por la Subdirección de Epidemiología:

Comunidad Autónoma declarante: **EXTREMADURA** N° Identificador del caso:

Fecha de la primera declaración del caso³: ____ / ____ / ____

DATOS DEL PACIENTE:

Nombre: _____

Primer Apellido: _____ Segundo Apellido: _____

Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa) ____ / ____ / ____

Edad actual en años: ____ Edad actual en meses en menores de 2 años: ____

Sexo: () Hombre () Mujer () Desconocido

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):

- | | | |
|--|--|----------------------|
| () Artralgia | () Cefalea | () Derrame seroso |
| () Dolor abdominal intenso y continuo | () Dolor retroorbitario | () Erupción cutánea |
| () Fiebre | () Hepatomegalia | () Lumbalgia |
| () Mialgia | () Petequias (prueba del torniquete positivo) | |
| () Sangrado de mucosas | () Vómitos persistentes | |

Para dengue grave: () Alteraciones de consciencia (somnolencia, irritabilidad) () Shock hipovolémico
() Sangrado grave () Fallo multiorgánico

Otros signos comunes (marcar las opciones que correspondan):

- () Trombocitopenia () Leucopenia () Aumento de transaminasas

Complicaciones: () Sí () No.

Hospitalizado⁵: () Sí () No, en caso afirmativo:

Fecha de ingreso hospitalario: ____ / ____ / ____ Fecha de alta hospitalaria: ____ / ____ / ____

Defunción: () Sí () No, en caso afirmativo, fecha de defunción: ____ / ____ / ____

Lugar del caso⁶: País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

Importado⁷: () Sí () No

Desplazamiento en los 7 días posteriores al inicio de síntomas (viremia):

Desplazamiento a otra Comunidad Autónoma: () Sí () No, En caso afirmativo:

C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

Desplazamiento a otro país: () Sí () No, En caso afirmativo:

País: _____ Región / municipio: _____

³ Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).

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.)

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.

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de recepción en el laboratorio fuente: ____ / ____ / ____

Fecha de diagnóstico de laboratorio: ____ / ____ / ____

Agente causal: () Virus del Dengue Serotipos: () 1, () 2, () 3, () 4

Muestra (marcar la muestra principal con resultado positivo): () Sangre () Suero () LCR

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, En caso afirmativo:

Identificador de muestra del declarante al LNR: _____

Identificador de muestra en el LNR: _____

DATOS DEL RIESGO

Desplazamientos en los 15 días previos a la fecha de inicio de síntomas:

Desplazamiento al extranjero: () Sí () No, En caso afirmativo

Lugar y país: _____

Fecha de ida: ____ / ____ / ____

Fecha de regreso: ____ / ____ / ____

Motivo de estancia en país endémico (marcar una de las siguientes opciones):

() Inmigrante recién llegado () Trabajador temporal () Visita familiar () Turismo () Otro

Desplazamiento dentro de España: () Sí () No, En caso afirmativo

C. Autónoma: _____

Fecha de ida: ____ / ____ / ____

Fecha de regreso: ____ / ____ / ____

Exposición (marcar una de las siguientes opciones):

() Contacto con mosquitos

() Ha recibido: transfusiones o hemoderivados, hemodiálisis, transplantes..., sin especificar

() Persona a Persona: Madre-Hijo. Es un recién nacido de madre infectada o portadora

() Otra exposición, especificar cuál: _____

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, En caso afirmativo

Identificador del brote: _____

C. Autónoma de declaración del brote⁹: _____

OBSERVACIONES ¹⁰

Fecha de cumplimentación: ____ / ____ / ____

Firma: _____

Persona que cumplimenta la ficha: _____

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

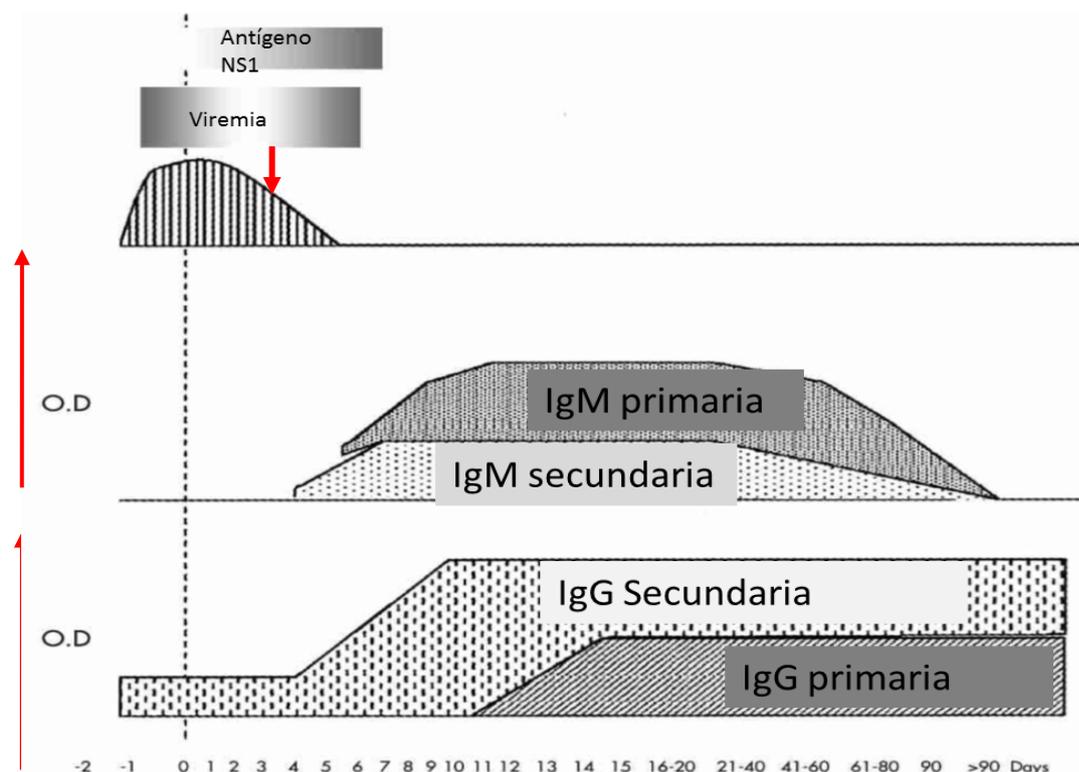
Anexo II. Diagnóstico de laboratorio de un caso de Dengue.

El diagnóstico de laboratorio se hará en los hospitales del SES que dispongan de las técnicas diagnósticas apropiadas o bien mediante el **envío de las muestras del paciente al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM)**, sito en Majadahonda (Madrid). En todo caso, se podrán enviar muestras al CNM para su confirmación a fin de evitar falsos positivos, así como caracterización de los virus detectados. **El diagnóstico de confirmación de un caso autóctono se realizará siempre en el CNM.**

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) aunque hay casos en los que se puede detectar. 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.

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

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 identificación 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 iniciados los síntomas (fase aguda)	1 día (ELISA) 1 hora (tiras rápidas)	Equipamiento para ELISA
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	1-2 días	Equipamiento para ELISA
Anticuerpos neutralizantes	Suero	5-14 días	7-10 días	BSL3, Cultivo

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

*Muestra de preferencia

La orina es una muestra en evaluación que puede dar información relevante para el diagnóstico de este virus.

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:**
 1. **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.
 2. **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 Biotin (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.

Envío de la muestra refrigerada (2 - 8 °C) lo más rápidamente posible (< 24hs), o congelada (evitar congelación/descongelación), si se prevé una demora mayor a 24 horas.

La solicitud de la analítica debe ser realizará a través del sistema de gestión integral de peticiones e informes **GIPI**, [con comunicación previa a la Dirección de Salud y de esta a la Subdirección de Epidemiología](#). 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 diferentes unidades. Se requiere proporcionar información sobre tiempo de inicio de síntomas y de toma de muestra y sobre lugar del viaje.

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>