

**IMPACTO DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO SOBRE LOS PATRONES DE
PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE
DENGUE EN UNA INSTITUCIÓN PRESTADORA DE SERVICIOS DE SALUD DE CALI,
2012 - 2017.**

MARÍA ELENA TELLO CAJIAO, MD



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA
SANTIAGO DE CALI, 2018**

**IMPACTO DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO SOBRE LOS PATRONES DE
PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE
DENGUE EN UNA INSTITUCIÓN PRESTADORA DE SERVICIOS DE SALUD DE CALI,
2012 - 2017.**

MARÍA ELENA TELLO CAJIAO, MD

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TITULO DE:
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA**

**DIRECTORA:
LYDA OSORIO, MD PhD**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA
SANTIAGO DE CALI, 2018**

NOTA DE ACEPTACIÓN:

Firma del presidente del jurado:

Firma del jurado:

Firma del jurado:

Santiago de Cali, noviembre de 2018

Agradecimientos:

A la Universidad del Valle por recibirme y educarme como epidemiólogo.

A Comfandi por facilitar el escenario de investigación y su colaboración para la consecución de los datos.

A la Escuela de Salud Pública y su grupo de profesores por sus valiosas enseñanzas.

A mi tutora la Dra. Lyda Osorio por su dirección, acompañamiento y paciencia en el proceso de realización de este proyecto.

A mis padres James y Carmenza y a mis hermanos John y Alejo por su amor y apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida.

A mis compañeros de la maestría por los aprendizajes colectivos y buenos momentos en las clases.

A mis colegas del Club de los Tesisistas por las espectaculares sesiones que tuvimos en la discusión de nuestros trabajos de grado.

A mis amigos y compañeros de maestría Paola Moreno y Alex López por todas las horas de trabajo y diversión juntos.

A David por su amor y compañía durante el tiempo compartido.

Para mi familia

Tabla de contenido

1. Resumen	10
2. Planteamiento del problema de investigación	11
3. Estado del arte	13
3.1 El dengue como problema de salud pública.....	13
3.2 Diagnóstico de laboratorio en dengue.....	13
3.3 Impacto de las pruebas rápidas en resultados clínicos	15
4. Marco teórico.....	16
4.1 Modelos de evaluación de tecnologías en salud	16
4.2 Un modelo de evaluación de pruebas diagnósticas rápidas en Dengue	17
5. Objetivos.....	19
5.1 Objetivo General.....	19
5.2 Objetivos Específicos.....	19
6. Metodología.....	19
6.1 Tipo de estudio	19
6.2 Área de estudio.....	20
6.3 Población.....	21
6.4 Criterios de inclusión y exclusión:	21
6.5 Tamaño de muestra y muestreo	21
6.6 Variables.....	23
6.7 Recolección y control de calidad de los datos.....	25
6.8 Análisis	26
7. Consideraciones Éticas	27
8. Resultados.....	28
8.1 Reclutamiento de los participantes	28
8.2 Descripción de los grupos de exposición	29
8.3 Análisis bivariado.....	32
8.3.1 Antibióticos	33
8.3.2 Antiinflamatorios	35
8.3.3 Estratificación: confusión y modificación del efecto.....	38
8.3.4 Colinealidad.....	41
8.4 Análisis Multivariado	41
8.4.1 Modelo de regresión logística para Antibióticos	41

8.4.1.1	Diagnóstico de la regresión	44
8.4.1.1.1	Bondad de ajuste	44
8.4.1.1.2	Análisis de residuales individuales	45
8.4.1.1.2.1	Observaciones atípicas	45
8.4.1.1.2.2	Puntos influyentes	47
8.4.2	Modelo de regresión logística para Antinflamatorios	50
8.4.2.1	Diagnóstico de la regresión	50
8.4.2.1.1	Bondad de ajuste	50
8.4.2.1.2	Análisis de residuales individuales	51
8.4.2.1.2.1	Observaciones atípicas	51
8.4.2.1.2.2	Puntos influyentes	53
9.	Discusión	56
9.1	Hallazgos principales	56
9.2	Otros hallazgos.....	58
9.3	Fortalezas y debilidades	59
9.4	Implicaciones de los resultados en clínica y salud pública	61
9.5	Estudios futuros	62
10.	Conclusiones	63
11.	Bibliografía.....	64
12.	Anexos	68

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Esquema de evaluación de las pruebas rápidas en dengue	18
Figura 2. Diagrama de reclutamiento de los participantes de la cohorte	28
Figura 3. Área bajo la curva (ROC) modelo ajustado de la prescripción de antibióticos...	44
Figura 4. Histograma de la distribución de los residuales estandarizados de Pearson del modelo de antibióticos.	45
Figura 5. Distribución de los residuales estandarizados de Pearson del modelo de antibióticos según la probabilidad predicha de un resultado positivo	46
Figura 6. Distribución de los residuales de Deviance del modelo de antibióticos según la probabilidad predicha de un resultado positivo.	47
Figura 7. Residuales de Leverage y estandarizados de Pearson en el análisis de puntos influyentes.	47
Figura 8. Residuales Delta-beta de Pregibon en el análisis de puntos influyentes.	48
Figura 9. Área bajo la curva (ROC) modelo ajustado de la prescripción de antiinflamatorios	51
Figura 10. Histograma de la distribución de los residuales estandarizados de Pearson del modelo de antiinflamatorios.	52
Figura 11. Distribución de los residuales estandarizados de Pearson del modelo de antiinflamatorios según la probabilidad predicha de un resultado positivo	52
Figura 12. Distribución de los residuales de Deviance del modelo de antiinflamatorios según la probabilidad predicha de un resultado positivo.	53
Figura 13. Residuales de Leverage y estandarizados de Pearson en el análisis de puntos influyentes.	54
Figura 14. Residuales Delta-beta de Pregibon en el análisis de puntos influyentes.	54

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Variables dependientes:.....	23
Tabla 2. Variables independientes:.....	23
Tabla 3. Características de base de los grupos de exposición.....	29
Tabla 4. Frecuencia de prescripción de los tipos de fármaco según el grupo de exposición.	32
Tabla 5. Análisis bivariado de factores asociados con prescripción de antibióticos.....	33
Tabla 6. Análisis bivariado de factores asociados con prescripción de antiinflamatorios ..	36
Tabla 7. Factores asociados con la exposición (resultado de prueba rápida)	38
Tabla 8. Evaluación de las variables de confusión mediante análisis estratificado para el evento prescripción de antibióticos.	39
Tabla 9. Evaluación de las variables de confusión mediante análisis estratificado para el evento prescripción de antiinflamatorios	41
Tabla 10. Análisis multivariado de la prescripción de antibióticos y sus factores asociados	41
Tabla 11. Evaluación de la interacción en la prescripción de antibióticos entre el resultado de la prueba y el servicio de atención en escala multiplicativa:	43
Tabla 12. Resumen de los residuales significativos en el modelo de antibióticos.	49
Tabla 13. Análisis multivariado de factores asociados con la prescripción de antiinflamatorios	50
Tabla 14. Resumen de los residuales significativos en el modelo de antiinflamatorios	55
Tabla 15. Análisis multivariado de factores asociados con la prescripción de antiinflamatorios omitiendo la observación 290 del modelo.	56

1. Resumen

Introducción: el diagnóstico clínico del dengue es difícil debido a lo inespecífico de sus síntomas. Las pruebas de diagnóstico rápido disponibles (IgM/IgG y/o NS1) utilizan técnicas de inmunocromatografía que permiten resultados en 20 minutos; sin embargo, no son útiles para descartar la infección por su sensibilidad variable. Pese a su creciente uso en servicios asistenciales, hay insuficiente evidencia del efecto que puedan tener sobre conductas médicas como la prescripción farmacológica.

Objetivo: evaluar el impacto de las pruebas de diagnóstico rápido sobre la prescripción farmacológica en sujetos con sospecha clínica de dengue en una IPS de Cali, entre los años 2012 - 2017.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 330 sujetos que consultaron a una IPS en Cali entre enero de 2012 y diciembre de 2017, a quienes se les aplicó una prueba de diagnóstico rápido en dengue (IgM/IgG y/o NS1). Se considero como expuestos a los pacientes que tuvieron resultado positivo de la prueba rápida (n=165) y como no expuestos a los que tuvieron resultado negativo (n=165). La muestra fue seleccionada por muestreo aleatorio simple sin reemplazo. Los eventos a estudio fueron la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios. La información fue recolectada en un formulario electrónico, mediante revisión de historia clínicas. Se hizo un análisis descriptivo de la cohorte, seguido de dos análisis bivariados y multivariados, uno para el evento antibióticos y otro para antiinflamatorios. Las comparaciones bivariadas entre grupos de exposición y covariables se realizaron mediante la estimación de incidencias acumuladas y riesgos relativos con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Se compararon variables categóricas usando χ^2 y variables cuantitativas según su distribución: t de student en variables normales y U de Man Whitney en variables sesgadas. Se realizó análisis estratificado para determinar la presencia de confusores, modificadores del efecto y se evaluó la presencia de colinealidad. Se realizaron modelos de regresión logística múltiple con el método backward y prueba de máxima verosimilitud. Se escogió el modelo más parsimonioso en cada evento, que mostró el mejor ajuste según el análisis de residuales y las pruebas de bondad de ajuste (Hosmer & Lemeshow, curva ROC, tablas de clasificación estadística).

Resultados: un total de 330 pacientes fueron incluidos en el estudio. La distribución de características de base fue similar en ambos grupos de exposición. La frecuencia de prescripción de antibióticos fue de 8,48% (28/330) y de antiinflamatorios de 4,55 % (15/330) en toda la cohorte. En el grupo de los expuestos, la incidencia acumulada de prescripción de antibióticos fue del 3,03% mientras que en los no expuestos alcanzo el 13,94%, siendo estadísticamente diferentes ($p<0,0001$). En el caso de los antiinflamatorios, la incidencia acumulada de prescripción fue del 1,21% en los expuestos y de 7,88% en los no expuestos, siendo estadísticamente diferentes ($p<0,004$). En los modelos multivariados, se encontró que el resultado positivo de las pruebas de diagnóstico rápido en dengue redujo la prescripción de antiinflamatorios (OR: 0,05 IC 95%

0,006-0,50 $p=0,01$), pero no tuvo ningún efecto sobre la prescripción de antibióticos por sí sola. Estar internado en hospitalización o cuidado intensivo aumento el riesgo de uso de antibióticos (OR: 9,76 IC 95% 2,26- 42,07 $p=0,002$); sin embargo, cuando la prueba era positiva y el paciente estaba hospitalizado se produjo una interacción cualitativa y se redujo la probabilidad de uso de antibióticos (OR: 0,02 IC 95% 0,00-0,84 $p=0,039$). Otros factores asociados con la prescripción de antibióticos fueron: la presencia de síntomas urinarios (OR: 108,77 IC 95% 15,34-770,95 $p<0,0001$), la leucocitosis (OR: 7,29 IC 95% 1,87- 28,41 $p=0,004$) y tener un diagnóstico de ingreso diferente a dengue (OR: 14,28 IC 95% 2,69-75,70 valor $p=0,00$). En el caso de la prescripción de antiinflamatorios se asoció la presencia de comorbilidades (OR: 12,03 IC 95% 2,30-62,81 $p=0,003$). Este modelo tuvo una explicación del 21,55% luego del diagnóstico de la regresión.

Conclusión: La prescripción de antibióticos y antiinflamatorios en pacientes a quienes se les realizan pruebas de dengue es relativamente poco frecuente. Si bien las pruebas rápidas no descartan dengue, los datos sugieren que sus resultados influyen la conducta médica. Es necesario continuar con la evaluación de estas tecnologías y explorar si impactan otros aspectos como el pronóstico de los pacientes.

2. Planteamiento del problema de investigación

La infección por el virus del dengue representa una importante carga de enfermedad mundial, con una incidencia aproximada de 400 millones de casos por año (1). En Colombia, el dengue es considerado hiperendémico dado que circulan los cuatro serotipos (DENV 1-4) y la presencia del vector está en cerca del 90% del territorio (2,3). En el país, los costos de atención médica pueden estar alrededor de \$599 dólares por persona, pero varían según la clasificación clínica, pudiendo ser de \$87 dólares si el manejo es ambulatorio y entre \$670 y \$6.531 dólares si es hospitalario (4). Según el Instituto Nacional de Salud (INS), el Valle del Cauca es uno de los 5 departamentos del país que más casos reporta al sistema de vigilancia epidemiológica nacional (SIVIGILA); en la semana epidemiológica 42 de 2018 se reportaron 1224 casos probables de dengue en el país, de los cuales el 5,7% fueron aportados por Cali, la segunda ciudad que más casos reportó a nivel nacional (5).

El espectro clínico de la infección es amplio y va desde una sintomatología relativamente leve, autolimitada, hasta formas más graves con hemorragias, shock y muerte (6,7). Esto da cuenta de la dificultad que tienen los profesionales clínicos para realizar el diagnóstico, dado que otras enfermedades febriles prevalentes en las mismas zonas endémicas, tienen presentaciones clínicas similares, con lo que se hace más complejo su diagnóstico (3,8). Por tanto, parte de la investigación en dengue se ha dirigido al desarrollo de pruebas de laboratorio que permitan disminuir la incertidumbre diagnóstica de manera temprana y confiable.

Actualmente, las pruebas de laboratorio existentes se dividen en dos grupos: las directas, que identifican el virus o material genético del mismo como son el aislamiento viral y la

Reacción en Cadena de la Polimerasa de Retro-Transcripción (PCR-RT) (9)(10). Estas pruebas son útiles si se realizan en los primeros cinco días de inicio de los síntomas durante la fase febril, pero son costosas y de difícil implementación en las instituciones de salud (6). Hay además, otras pruebas menos complejas operativamente como la determinación de antígenos no estructurales tipo NS1, las cuales están cada vez más disponibles en laboratorios clínicos y a menudo asociadas a pruebas rápidas de detección de anticuerpos; tiene sensibilidades reportadas que van del 69% al 99,5%, con especificidad del 96% al 100% (11).

Las pruebas indirectas incluyen la determinación de Inmunoglobulinas tipo M (IgM) y G (IgG) por medio de inmunoensayo (ELISA) o inmunocromatografía (prueba rápida)(9). Aunque estas pruebas son económicas y más fáciles de implementar en los servicios de salud que las directas, tienen amplias variaciones en sensibilidad y especificidad, que dependen del tipo de prueba comercial, la técnica y antecedentes de infección previa por dengue. Para ambas inmunoglobulinas pueden presentarse sensibilidades que van del 44% al 98%, con especificidades del 97% al 100% (12).

En Colombia, las pruebas rápidas no se consideran de uso rutinario para el diagnóstico de la infección por dengue (2,13), pero se han convertido en una herramienta de uso frecuente en los servicios de urgencias (14). Por eso surge la necesidad de conocer su rendimiento terapéutico en la práctica diaria; esto entendiendo que los modelos emergentes de evaluación exigen que el desarrollo y evaluación de pruebas diagnósticas no sólo implica conocer sobre su capacidad de clasificación, sino que involucra probar que estas tecnologías en realidad contribuyen a reducir la incertidumbre del diagnóstico, con una consecuente y racional decisión de tratamiento (15,16).

En este sentido, se han encontrado pocas experiencias en la literatura que resalten la efectividad de las pruebas bajo condiciones rutinarias y den cuenta de su real utilidad en el ejercicio clínico. De manera que no hay suficiente evidencia del efecto que puedan tener sobre resultados clínicos como la prescripción farmacológica. En especial, porque en la infección por dengue las guías de manejo solo recomiendan el uso de acetaminofén y la administración apropiada de líquidos.

Por lo anterior, este estudio buscó responder la siguiente pregunta: ¿Cuál fue el impacto de las pruebas de diagnóstico rápido sobre la prescripción farmacológica en sujetos con sospecha clínica de infección por dengue que consultaron a una Institución Prestadora de Servicios de la ciudad de Cali entre los años 2012 y 2017? Para abordar esta cuestión, se realizó un estudio que evaluó el comportamiento de la prescripción de dos grupos de fármacos después de conocer el resultado de pruebas de diagnóstico rápido, con la intención de medir el rendimiento terapéutico en el manejo derivado del diagnóstico realizado con ayuda de las pruebas. Con los resultados encontrados se ha avanzado en la validación de la utilidad clínica de las pruebas rápidas en la decisión de manejo de los pacientes con sospecha de dengue. Se espera que esta evidencia sobre la contribución

de las pruebas rápidas en el manejo clínico del dengue oriente la toma de decisiones sobre su uso en la práctica clínica en un contexto endémico.

3. Estado del arte

3.1 El dengue como problema de salud pública

El Dengue es un virus de RNA (Ácido Ribonucleico) perteneciente a la familia *Flaviviridae* (17) cuya transmisión es vectorial, a través de mosquitos del género *Aedes* que circulan en territorios con clima tropical como Colombia (13). Actualmente, es considerada la arbovirosis más importante del mundo, con cerca de 400 millones de casos por año (1). Produce impactos médicos y sociales importantes, traducidos en costos directos e indirectos en atención médica, vigilancia epidemiológica, control vectorial, productividad laboral y escolar, entre otros (3,18,19).

Colombia se considera territorio endémico de dengue, con una incidencia aproximada de 118 casos por cada 100.000 habitantes en riesgo (población de área urbana) a la semana 42 de 2018 (5), pero con periodos epidémicos en los que se han estimado incidencias mayores de 200 casos por cada 100.000 habitantes (20). La mortalidad acumulada en el país a la semana 42 de 2018 fue de 131 muertes, de las cuales 20 estaban confirmadas por el laboratorio del Instituto Nacional de Salud (INS), las demás se encontraban en estudio al momento (5). La ciudad de Cali en particular ocupa los primeros lugares en frecuencia de notificación de casos, debido a sus condiciones socio-geográficas; para la semana epidemiológica 42 de presente año, Cali fue la segunda ciudad que más casos notificó al SIVIGILA en el país, aportando el 5,7% de ellos en esa semana (5).

La endemidad de la infección está dada por dos características principales: la circulación de los 4 serotipos del virus (DENV 1, DENV 2, DENV 3, DENV 4) y la presencia permanente del vector (2,3). Todos los serotipos están relacionados entre sí, incluso con otros flavivirus, pero son genética y antigénicamente distintos (12,21,22). En consecuencia, la infección por uno de ellos no brinda inmunidad completa contra los demás; lo que significa que hay oportunidad de desarrollar la infección más de una vez, además de generar reacciones cruzadas en pruebas de laboratorio (22).

Lo anterior hace relevante que, como problema de salud pública, se estudien las características de las pruebas usadas para facilitar el diagnóstico de la infección en situación de endemidad, ya que el diagnóstico preciso es un componente importante de la vigilancia epidemiológica del evento y da la posibilidad de orientar mejor las acciones individuales y colectivas contra la infección.

3.2 Diagnóstico de laboratorio en dengue

Las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad pueden dividirse en dos grandes grupos: directas e indirectas. Entre las directas están el aislamiento viral y las pruebas de

biología molecular que determinan ARN viral como la PCR-RT. Estas pueden usarse en etapas muy tempranas de la infección, cuando se produce la viremia, traducida en el estado febril del paciente (9). Sin embargo, la gran limitante que tienen es su escasa disponibilidad en laboratorios clínicos, debido a la complejidad y costos, además de que sus resultados pueden tardar entre 6 a 10 días (12)(23). El aislamiento viral tiene sensibilidad que oscila entre 71,5–84,2% con una especificidad de 100%, siempre y cuando se realicen en el tiempo adecuado, idealmente los 5 primeros días de inicio de los síntomas; por su parte la detección de ácidos nucleicos por PCR-RT, puede tener una sensibilidad de 48,4–98,2% y especificidad del 100% (9)(24).

Existen otras pruebas directas que están relacionadas con la detección de partículas antigénicas del virus, como el complejo de proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5), las cuales son de gran importancia en la replicación viral (19). Estas pruebas pueden realizarse incluso hasta el noveno día de inicio de los síntomas, por eso también se recomienda su uso en fases tempranas de la infección(9). A diferencia de las pruebas anteriores, el antígeno NS1, está disponible por técnica de inmunocromatografía, que es operativamente más fácil de realizar en los servicios de salud; presenta sensibilidades como prueba rápida variables en la literatura, que pueden ir del 40% al 77%, con especificidad del 76% al 80% (11)(25). Por técnica de ELISA, tiene mejores rendimientos en sensibilidad (94%) y especificidad (100%) (9,26). A menudo se encuentra la prueba rápida de NS1 unida a inmunoglobulinas, con lo cual hay incremento de su sensibilidad (78% - 80%), sin cambios marcados en su especificidad (89% - 91%) (23).

Por otro lado, las pruebas indirectas capturan la respuesta inmunitaria del individuo en las fases aguda y convaleciente de la infección, mediante la detección de inmunoglobulinas tipo M y G. Se recomienda su uso después del quinto día de inicio de los síntomas (11). Sin embargo, el comportamiento de las inmunoglobulinas presenta variaciones en el orden de aparición, según los antecedentes de infección por flavivirus del paciente. Cuando se trata de primoinfección, después de la viremia se presenta respuesta aguda de anticuerpos con elevación de IgM, que puede persistir hasta 90 días posterior a la fase clínica; mientras que la IgG se eleva a partir del séptimo día aproximadamente y se encarga de conferir memoria inmunológica que persiste por años (9,10).

En infecciones subsecuentes por virus del dengue o por otros flavivirus, se ha visto respuesta aumentada de la IgG en fases agudas (hasta 4 veces su valor basal), con respuesta tardía de IgM, e incluso ninguna respuesta de esta última hasta en el 20% de los casos (9). Lo anterior, marca diferencias en cuanto a la sensibilidad de las pruebas según sea primoinfección o no. Cuando se trata de primera infección por flavivirus (incluida la vacunación reciente contra fiebre amarilla), se pueden esperar sensibilidades de IgM e IgG en pruebas rápidas de 52% a 95% y rendimientos en especificidad del 86% al 92%(25). Las pruebas de inmunoglobulinas basadas en ELISA tienen mejores resultados de validación, con sensibilidad de 98% y especificidad de 97%(25).

La cuestión que el clínico debe tener en cuenta al usar estas pruebas es que resultados positivos de IgM sugieren infección reciente, pero no necesariamente implican infección por dengue y resultados negativos, no excluyen el diagnóstico de dengue (12). Así mismo, hay limitación con las pruebas rápidas que trabajan con resultados cualitativos, pues dejan escondido el hecho de que la IgG en infecciones subsecuentes sea la que se comporte como inmunoglobulina aguda.

Las pruebas basadas en técnica de Inmunoenzimaensayo (ELISA) son operativamente más exigentes que las rápidas, dado que sus resultados pueden demorar más de 2 horas, incluso días, requieren infraestructura y comparten los mismos problemas que las rápidas en cuanto a reacciones cruzadas (23).

Otras pruebas como la prueba de inhibición de hemaglutinación tienen ejecución en un tiempo mayor (7 días aproximadamente), su correcta interpretación demanda muestras pareadas, además requiere infraestructura y personal experto (6,27). Ha sido usada especialmente por su capacidad de distinguir la infección primaria de la secundaria, por eso, a pesar de sus desventajas, según el protocolo de vigilancia epidemiológica y la guía de manejo clínico de dengue, se consideran parte de las pruebas confirmatorias de la infección, al igual que el aislamiento viral y la PCR-RT (2,11,13).

Por su parte, las pruebas rápidas son basadas en la técnica de inmunocromatografía (23). Entre sus bondades están que los resultados pueden obtenerse en aproximadamente 15 a 20 minutos, son fáciles de realizar, son relativamente económicas, requieren pocos insumos y están más disponibles en laboratorios clínicos (28). Tienen como desventaja que ocurren falsos positivos debido a reacciones cruzadas con otros flavivirus (incluso en sujetos con aplicación reciente de vacuna contra fiebre amarilla), tienen menor sensibilidad que las pruebas basadas en ELISA y sus rendimientos dependen de la casa comercial que las fabrica (12,23,26).

En suma, algunas de las consideraciones más importantes al decidir el uso de pruebas diagnósticas en dengue están relacionadas con el tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes infecciosos por flavivirus, tipo de prueba diagnóstica y casa comercial fabricante.

3.3 Impacto de las pruebas rápidas en resultados clínicos

A pesar de sus desventajas, en años recientes se ha documentado tendencia de aumento en el uso de este tipo de pruebas, principalmente de NS1 y su combinación con las inmunoglobulinas (12,29). Hasan y colaboradores (2017) describen a lo largo de 4 años de estudio, lo que han llamado un cambio en el uso cada vez mayor de pruebas rápidas, con respecto a las pruebas directas como la PCR-RT en la práctica clínica rutinaria. Además, mencionan que el uso de cualquier tipo de prueba debería generar un mejor manejo y resultado de la enfermedad (29).

En el estudio de Osorio y colaboradores (2015), se describieron los patrones de uso de pruebas rápidas en una institución de salud de la ciudad de Cali; se evidenció el uso de pruebas rápidas por parte de los profesionales médicos con el propósito de confirmar la infección, e incluso en pacientes con otros diagnósticos clínicos más probables, para descartarla (14). Esto podría significar que, aunque su capacidad de clasificación es heterogénea, tendrían potencial utilidad para la toma de decisiones clínicas como la prescripción de fármacos.

Andries y colaboradores (2012), además de evaluar la exactitud de pruebas rápidas con NS1 e inmunoglobulinas, exploraron el impacto de los resultados en el manejo de los pacientes en dos instituciones de salud de Cambodia. Encontraron que, de 90 pacientes admitidos por sospecha de dengue con prueba rápida positiva, el 17% fueron manejados con antibióticos (30). En el estudio de Phuong y colaboradores (2010), se comparó la prescripción de medicamentos antes, durante y después de dos intervenciones que incluían repaso académico del síndrome febril agudo e introducción de una prueba rápida en dengue. Antes de la intervención la frecuencia de prescripción de antibióticos fue de 77%; solo con la introducción de las pruebas rápidas se redujo a 57%. Los datos mostraron reducción de la prescripción de antibióticos en 93% (OR: 0,7 IC 95% 0,5-0,9) (31).

Los impactos y utilidad clínica de las pruebas rápidas se han podido evidenciar también en otros aspectos como la reducción del tiempo de hospitalización; en el trabajo de Mayer y colaboradores (2017), se observó que antes del uso de las pruebas rápidas, la mediana de permanencia en los servicios de salud fue de 18,6 horas (RIC 5,3 – 69,9 horas), pero con la introducción de las pruebas rápidas la mediana fue de 6,8 horas (RIC 4,7 – 24,5 horas) (32). Huits y colaboradores (2016) demostraron que el uso de las pruebas rápidas en pacientes con antecedentes de viajes a países tropicales, redujo significativamente la frecuencia de hospitalizaciones innecesarias ($p=0,006$), así como el uso de antibioterapia empírica ($p=0,014$) (33).

4. Marco teórico

4.1 Modelos de evaluación de tecnologías en salud

Las pruebas diagnósticas tienen la responsabilidad de disminuir la incertidumbre que deja la exploración clínica en la decisión de diagnóstico y manejo de los pacientes. Son usadas para múltiples propósitos; algunas son buenas confirmando o descartando diagnósticos, otras sirven para dar seguimiento a una patología, otras son terapéuticas a la vez que ayudan a definir el diagnóstico y otras, son útiles para determinar el pronóstico de enfermedades (15).

Con el advenimiento de la medicina basada en la evidencia, ha surgido la necesidad de evaluar los impactos que puedan tener este tipo de intervenciones sobre los resultados clínicos de los pacientes. Lo que significa, que el valor diagnóstico de una prueba no sólo

radica en su capacidad de clasificar con exactitud el estado de enfermedad del paciente, sino que también reside en los resultados clínicos que afectan directamente la decisión del médico y el beneficio en el paciente (16). De manera tal, como mencionan Van den Bruel y colaboradores (2007), una prueba diagnóstica que no termina brindando beneficio al paciente, sencillamente es fútil. En este contexto, las aproximaciones evaluativas de las pruebas diagnósticas encuentran vacíos en cuanto a la estimación de resultados clínicos como lo son: el rendimiento diagnóstico, el rendimiento terapéutico, el beneficio en el paciente y el costo-beneficio de éstas.

Desde Ledley y Lusted (1959), quienes empezaron a analizar el proceso probabilístico y lógico implícito en la realización de diagnósticos, han surgido múltiples propuestas de evaluación de las tecnologías diagnósticas en la literatura, las cuales contemplan el proceso por pasos (34). Guyatt y colaboradores (1986) crearon un marco de evaluación de tecnologías con 6 niveles jerárquicos; los tres primeros tienen que ver con la exactitud y usos de las pruebas, los tres últimos con los resultados en los proveedores de servicios (confianza del médico en la prueba), impacto terapéutico y resultados en el paciente (35).

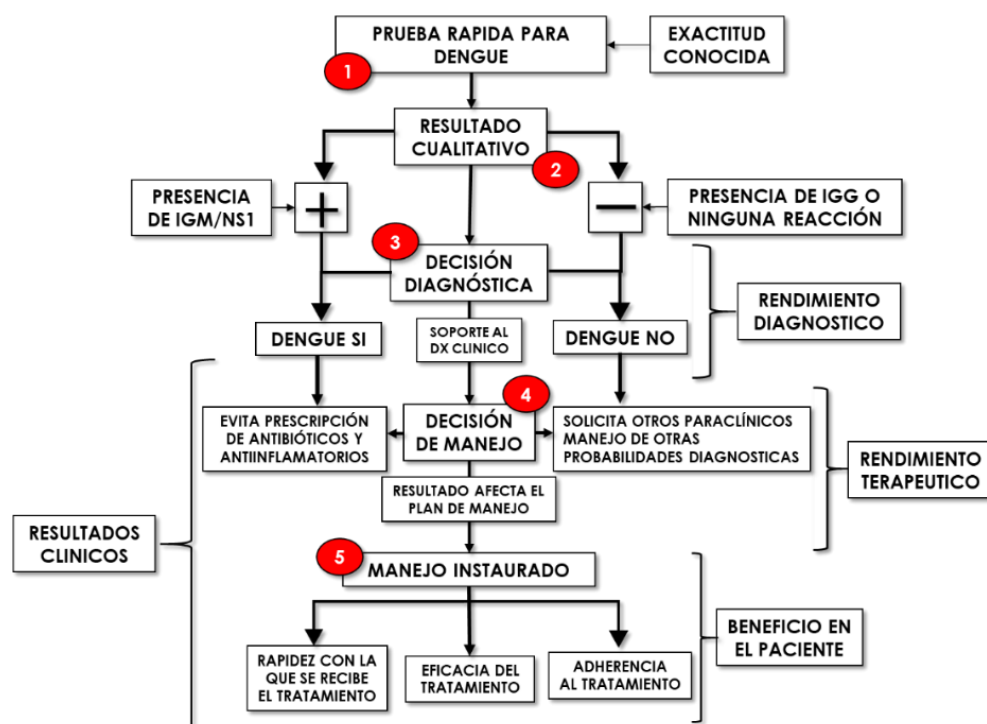
En el estudio de Van den Bruel y colaboradores (2007), proponen un marco de evaluación con 5 pasos los cuales incluyen exactitud, rol de la prueba en el proceso clínico, impacto en el resultado del paciente y costo-beneficio. Además, hace revisión y comparación de algunos marcos evaluativos emergentes, entre los que están el propuesto por Sackett y Haynes (2002), ampliamente citados, los cuales mencionan que la evaluación de pruebas diagnósticas se desarrolla en 4 fases similares, pero que reúnen en una sola categoría final, la capacidad para producir beneficio al paciente con las intervenciones terapéuticas instauradas a partir del diagnóstico realizado con ayuda de la prueba (36). En años recientes, Ferrante di Ruffano y colaboradores (2012), con una estructura similar a las anteriores, desglosan el impacto de las pruebas enfocándose en el manejo decidido y el manejo instaurado, como procesos diferentes del marco evaluativo (16).

Como se evidencia, todos los marcos revisados están de acuerdo en que después del desarrollo tecnológico de las pruebas diagnósticas y las estimaciones de su rendimiento (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.), también deben evaluarse su utilidad e impacto en el campo clínico, bajo condiciones reales en donde seguramente hay múltiples factores que afectan sus resultados. Pero difieren sobre qué elementos se entienden como “beneficio en el paciente” y cómo evaluarlos al final de cada proceso.

4.2 Un modelo de evaluación de pruebas diagnósticas rápidas en Dengue

Para la presente investigación se decidió tomar como marco de referencia el modelo desarrollado por Ferrante di Ruffano y colaboradores en el año 2012, el cual explora la evaluación en cinco aspectos: la realización de la prueba, el resultado producido, el diagnóstico realizado por el profesional, la decisión de manejo y la terapia instaurada al paciente (Figura 1).

Figura 1. Esquema de evaluación de las pruebas rápidas en dengue



Adaptado de Ferrante di Ruffano y colaboradores, 2012. ATB: antibióticos. DX: diagnóstico.

El modelo fue pertinente en este estudio, porque se ajustó a la propuesta de evaluación de pruebas diagnósticas rápidas realizada. Como se observa en la figura 1, se aplicó una prueba de diagnóstico rápido a los pacientes con sospecha clínica de la infección por dengue (variable de exposición), la cual tiene una exactitud conocida (No. 1); el resultado de la prueba cuya interpretación es cualitativa: positiva si marca presencia de inmunoglobulinas tipo IgM y/o NS1, negativa si marca presencia de IgG o ninguna reacción (No. 2), contribuyó a la decisión de diagnóstico de la enfermedad en el paciente, lo que está definido como rendimiento diagnóstico (No. 3). Seguidamente, se produjo la decisión de manejo, entendida como el grado en el que el resultado de la prueba afectó el plan de tratamiento (No. 4); si la prueba era positiva y ayudaba al médico a apoyar el diagnóstico de dengue como el más probable, se esperó que se evitara la prescripción de antibióticos y/o antiinflamatorios (variable respuesta). Los primeros porque son inútiles frente a la infección viral y los segundos, porque suponen un riesgo de sangrado. Por el contrario, si la prueba era negativa, se esperó que el médico contemplara otros posibles diagnósticos, con lo cual la decisión de manejo pudo abarcar el uso de los medicamentos en estudio. Finalmente, está el manejo instaurado que se relaciona con los beneficios en el paciente, consecuencia del análisis diagnóstico y terapéutico realizado con ayuda de la prueba (No. 5).

De acuerdo con el objetivo de la investigación, se evaluó el paso cuatro que tiene que ver con el rendimiento terapéutico, es decir la decisión de manejo, describiendo y

comparando la prescripción de dos grupos de medicamentos no recomendados en la infección por dengue (antibióticos y antiinflamatorios), de acuerdo con el resultado conocido de pruebas de diagnóstico rápido aplicadas en un grupo de pacientes.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Evaluar el impacto de las pruebas de diagnóstico rápido sobre la prescripción farmacológica en sujetos con sospecha clínica de infección por dengue que consultaron a una IPS de Cali, entre los años 2012 y 2017.

5.2 Objetivos Específicos

- a. Describir la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios (AINES y Esteroides) en pacientes con resultados positivos y negativos de las pruebas diagnósticas rápidas de dengue utilizadas.
- b. Identificar diferencias en la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios entre los pacientes con resultados positivos y negativos de las pruebas diagnósticas rápidas de dengue utilizadas.
- c. Identificar factores asociados a la prescripción de antibióticos.
- d. Identificar factores asociados a la prescripción de antiinflamatorios.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva con pacientes de todas las edades que consultaron a una IPS de la ciudad de Cali entre enero de 2012 y diciembre de 2017, en quienes se realizó una prueba diagnóstica de dengue.

Variable de exposición: se definió como expuestos a los pacientes que tuvieron resultado positivo de la prueba rápida y como no expuestos a los que tuvieron resultado negativo. Las pruebas usadas por el laboratorio de la IPS fueron SD Bioline Dengue Duo que mide el antígeno NS1 más las inmunoglobulinas (IgG/IgM) y SD Bioline Dengue que mide solo las inmunoglobulinas (IgG/IgM), ambas pruebas son cualitativas. Estas pruebas rápidas son usadas rutinariamente por la institución desde el año 2012. La prueba Bioline dengue tiene una sensibilidad reportada por el fabricante del 94,6% (IC 95% 88,8 – 97,5%) comparada con ELISA y una especificidad de 96,5% (IC 95% 93,0 – 98,3%). La prueba Bioline Dengue Duo tiene una sensibilidad reportada para NS1 de 92.8% y especificidad del 98.4% comparada con PCR - RT y/o cultivo viral; la sensibilidad

reportada para inmunoglobulinas es de 99.4 % y especificidad del 93 % comparadas con test de Inhibición de hemaglutinación.

Periódicamente se realizan controles de calidad externos con el Laboratorio Departamental de Salud Pública, al cual se envían en fechas programadas los sueros de los pacientes a los que se les han realizado pruebas rápidas con el fin calcular el porcentaje de acuerdo en el resultado de las pruebas rápidas comparado con ELISA. Según algunos controles a los que se tuvo acceso mostraron una buena concordancia con las pruebas de referencia.

El control interno de la prueba se verifica en cada inserto. Una vez que se pone el suero o plasma en el poso que trae el dispositivo, se aplica una solución buffer para que este se desplace a través del papel filtro interno que trae la prueba. En la ventana de resultados debe marcarse la línea de control y las líneas de inmunoglobulinas o NS1 que correspondan según sea el caso en cada paciente. La presencia de la línea control en la ventana de resultados demuestra que el diluyente se ha aplicado adecuadamente y que los principios activos de la tira funcionan. Aquellas pruebas en las que no se marca la línea control son repetidas y son reportadas al proveedor.

Variables resultado: el evento a estudio fue la prescripción de dos grupos de medicamentos: antibióticos y antiinflamatorios, estos últimos incluyeron a los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES) y a los esteroides.

El diseño fue apropiado para responder la pregunta de investigación porque permitió estudiar el efecto que la exposición de interés tuvo sobre el resultado de la prescripción, es decir, se reconstruyó parte de la experiencia del razonamiento del manejo terapéutico decidido por el médico, usando la información del resultado de la prueba rápida y su consecuente desenlace en la prescripción.

Es de aclarar que la clasificación y diagnóstico clínico del dengue, así como las técnicas de laboratorio de las pruebas rápidas usadas en el periodo 2012 a 2017, no han cambiado en la actualidad, por tanto, no hubo que hacer ajustes a la definición de las variables principales de interés.

6.2 Área de estudio

El presente estudio se realizó en una institución prestadora de servicios de salud (IPS) ubicada en la ciudad de Santiago de Cali, que cuenta con 11 sitios de atención distribuidos en la ciudad. La prestación de los servicios de salud a través de estas instituciones se ofrece según la complejidad de las patologías de la población, por tanto, algunos sitios tienen servicio de consulta externa (n=6), atención prioritaria (n=2), atención de urgencias (n=2), hospitalización (n=2) y cuidado intensivo (n=1).

La ciudad de Santiago de Cali está ubicada en el pacífico colombiano. Cuenta con un área de 21.195 km² que representa el 1,5% del territorio nacional y posee una densidad poblacional de 144,17 habitantes por km² (37). Debido a su clima tropical y a su organización territorial, tiene condiciones que favorecen la endemidad para la infección por dengue.

6.3 Población

La población objetivo está constituida por los pacientes a quienes se les realizan pruebas de diagnóstico rápido en dengue de la ciudad de Cali. La población de estudio estuvo conformada por personas, de todas las edades, que consultaron a la IPS entre los años 2012 a 2017 por síntomas asociados a dengue y a quienes se le realizó una prueba de diagnóstico rápido. En la población muestreada se encontraron todos los espectros clínicos de la infección.

6.4 Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión para la selección de los participantes del estudio fueron:

- Paciente hombre o mujer de cualquier edad.
- Consulta por síntomas relacionados con dengue.
- Prueba diagnóstica rápida para dengue documentada en la historia clínica.
- Historia clínica con seguimiento documentado de la conducta terapéutica tomada inmediatamente posterior a conocerse el resultado de la prueba.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes en quienes no se encontró registro del resultado de la prueba diagnóstica
- Sin acceso a la historia clínica.
- No se excluyeron pacientes embarazadas.

6.5 Tamaño de muestra y muestreo

Cálculo: El tamaño de muestra necesario para el estudio constó de 330 individuos (165 en cada grupo de exposición). La muestra se calculó con el programa estadístico STATA 14, asignando una significancia del 5% a dos colas, dado que la hipótesis alterna se planteó como una diferencia ($H_a: \hat{p}_1 \neq \hat{p}_2$), potencia del 90% ($\beta: 10\%$), que permitió detectar un Riesgo Relativo de mínimo 0,51 (de protección); se tuvo en cuenta una proporción conocida de prescripción de antibióticos del 17% en sujetos con resultado de prueba rápida positiva y 33% en sujetos con resultado negativo, tomadas del estudio de Andries y colaboradores (2012)(30). El cálculo se corroboró de la siguiente manera:

$$n = \frac{|(Z\alpha\sqrt{2PQ}) + Z\beta\sqrt{(peqe + pcqc)}|^2}{(pe - pc)^2}$$

Donde,

Pc: prevalencia en el grupo 1
 Pe: prevalencia en el grupo 2
 qc= complemento de pc
 qe= complemento de pe
 $P = (Pe + c.Pc)/(1 + c) = (Pe + Pc)/ 2$
 Q= complemento de P
 Z α : Valor de la curva normal para un error tipo I
 Z β : Valor de la curva normal para un error tipo II
 (Se asume una razón entre grupo 1/grupo 2=1)

$$n = \frac{|(1,96\sqrt{2(0,25)(0,75)}) + 1,282\sqrt{(0,33)(0,67) + (0,17)(0,83)}|^2}{(0,33 - 0,17)^2}$$

$$n = \frac{3,887982324}{0,0256} = 151,8$$

El tamaño de muestra neto fue de 152 individuos en cada grupo de exposición para un total de 304. Ya que la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios es una variable discreta de Bernoulli, para que la distribución binomial se aproxime a la normal, se aplicó la corrección de continuidad de Yates, quedando ajustado el tamaño de muestra así:

$$n_a = \frac{n}{4} * \left| 1 + \sqrt{1 + \left(\frac{2(1+1)}{n * c(pe - pc)} \right)} \right|^2$$

$$n_a = 37,95 * 4,323106822$$

$$n_a = 164,0619039$$

El tamaño muestral corregido fue de 165 individuos en cada grupo de exposición para un total de 330. Se estimó un porcentaje de no respuesta de 5%, por la posibilidad de encontrar sujetos del marco muestral con datos incompletos o que no cumplieran los criterios de inclusión, con lo cual en el muestreo se seleccionaron 348 individuos (174 por grupo de exposición).

Marco muestral y muestreo: se construyó el marco muestral con la información de los resultados de las pruebas rápidas realizadas entre enero de 2012 y diciembre de 2017, proporcionado por el laboratorio de la institución. Se obtuvo un listado de 4404 pacientes con resultado positivo de las pruebas rápidas y otro de 16383 pacientes con resultado negativo de las pruebas rápidas. El muestreo se realizó por técnica de muestreo aleatorio simple sin reemplazo en cada grupo de exposición, con el programa estadístico Epidat 3.1. Dado que en el primer muestreo el 27% de los seleccionados no cumplía criterios de inclusión, o presentaba errores en la clasificación de la exposición, se debió realizar un

segundo muestreo con la finalidad de llegar al tamaño muestral calculado y no perder poder estadístico.

6.6 Variables

Las variables consideradas para el estudio fueron las siguientes:

Tabla 1. Variables dependientes:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y nivel de medición	Valores posibles/codificación
Formulación de antibióticos	Registro de prescripción de antibióticos durante el episodio de dengue después del reporte del resultado de prueba diagnóstica de dengue.	Categórica dicotómica	0=No 1= Si
Formulación de antiinflamatorios	Registro de prescripción de aines y/o esteroides durante el episodio de dengue después del reporte del resultado de prueba diagnóstica de dengue	Categórica dicotómica	0=No 1= Si

Tabla 2. Variables independientes:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable / nivel de medición	Valores Posibles/Codificación
Resultado pruebas rápidas: SD Bioline Dengue Duo (NS1+ IgG/IgM), SD Bioline Dengue (IgG/IgM)	Resultado cualitativo de la prueba rápida realizada con suero del paciente	Categórica dicotómica	0=Negativo 1=Positivo
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa continua	0 a 99+
Sexo	Sexo del sujeto	Categórica nominal	0=Femenino 1=Masculino
Servicio	Servicio en el que se indicó el tratamiento del paciente según la clasificación clínica de dengue	Categórica ordinal	0=Ambulatorio 1=Hospitalización 2=UCI

Fecha inicio de los síntomas	Fecha en que inicio la sintomatología en día/mes/año	Cuantitativa continua	01/01/2012 - 31/12/2017
Fecha de consulta	Fecha en que consultó a la institución de salud en día/mes/año	Cuantitativa continua	01/01/2012 - 31/12/2017
Días de evolución hasta la fecha de consulta	Número de días completos que corrieron desde el inicio de los síntomas hasta que consultó al servicio de salud. Construida de la siguiente manera: fecha de consulta - fecha de inicio de los síntomas.	Cuantitativa continua	0-30 días
Diagnóstico CIE-10 ingreso	Código de diagnóstico CIE-10 principal de ingreso	Categórica nominal	A90X, A91X, Etc.
Diagnósticos diferenciales	Código de otros diagnósticos CIE-10 considerados además de dengue	Categórica nominal	0=Enfermedades Infecciosas Intestinales A01 – A09 1=Zoonosis bacterianas A20 - A28 2=Enfermedades debidas a protozoarios B50- B64 3=Fiebres trasmitidas por artrópodos A90 - A99 4=Síndromes que involucran el sistema digestivo y el abdomen R10 - R19 5=Infecciones agudas respiratorias J00 - J22 6=Enfermedades del sistema urinario N30 -N39 7=Enfermedades Inflamatorias del sistema nervioso central G00 - G09 8=Otras 9=Ninguna
Comorbilidades	Registro de trastornos crónicos o agudos previos conocidos por el paciente que acompañen el proceso de síndrome febril actual por el cual consulta	Categórica nominal	0=No 1=Si
Clasificación clínica del dengue	Definición de caso de dengue (con y sin signos de alarma) y dengue grave (con hemorragias y choque) (2).	Categórica ordinal	0=Dengue sin signos de alarma 1= Dengue con signos de alarma 2=Dengue Grave 3= No cumple definición de caso
Leucocitos	Recuento del número de glóbulos blancos en el hemograma tomado previo o simultáneo con la prueba rápida.	Cuantitativa continua	0 a 50.000+ $10^3/\mu\text{L}$

Plaquetas	Recuento del número de plaquetas en el hemograma tomado previo o simultáneamente con la prueba rápida.	Cuantitativa continua	0 a 500.000+ K/ μ L
Fecha de realización de la prueba rápida	Fecha en que se realizó la prueba diagnóstica en día/mes/año	Cuantitativa Continua	01/01/2012 - 31/12/2017
Institución Prestadora de Servicios (IPS) donde se realizó la prueba rápida	Identificación de la IPS donde se realizó la prueba al paciente reclutado.	Categórica Nominal	0=A 1=B 2=C 3=D 4=E 5=F 6=G 7=H 8=I
Signos y/o síntomas respiratorios	Documentación de presencia uno o más de los siguientes: rinorrea, odinofagia, tos, dificultad para respirar (disnea), estertores, ronus, sibilancias a la auscultación pulmonar.	Categórica Nominal	0=No 1=Si
Signos y/o síntomas gastroentéricos	Documentación de presencia de uno o más de los siguientes: dolor abdominal, vómito, diarrea.	Categórica Nominal	0=No 1=Si
Signos y/o síntomas urinarios	Documentación de presencia de uno o más de los siguientes: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, dolor en hipogastrio.	Categórica nominal	0=No 1=Si

6.7 Recolección y control de calidad de los datos

Se construyó un formulario de recolección de datos en el programa EpiInfo versión 7.2.2.2. (Anexo 1), que fue calibrado mediante su aplicación en una muestra piloto de 13 pacientes extraídos de la base de datos de un estudio sobre pruebas rápidas en dengue realizado en el 2012. El pilotaje permitió corregir errores en el formulario, revisar la definición de las variables y estimar el tiempo necesario para la recolección de la muestra. Entre los meses de mayo y agosto de 2018 se llevó a cabo la recolección de los datos. La investigadora principal revisó en total 488 historias clínicas de 696 seleccionadas, con lo cual se completó satisfactoriamente el tamaño de muestra calculado. El Comité de Ética e Investigación (CEI) de la institución prestadora de servicios otorgó los permisos para asistir de lunes a viernes en horarios de 7 am a 6 pm en la sede administrativa, previa concertación de las visitas con la persona encargada del área de epidemiología.

Para el control de calidad de los datos se realizó reentrada de datos al 10% de los sujetos seleccionados con el fin de verificar que todas las variables estuvieran adecuadamente recogidas según lo planteado en la definición de cada variable; se observaron formularios con variables faltantes por llenar, principalmente en lo concerniente a los signos y síntomas de dengue, por eso, al finalizar cada sesión de la recolección de datos, además

de la reentrada, se hizo extracción de los formularios en formato excel y verificó una a una cada variable para detectar faltantes en el diligenciamiento. Así mismo, durante el análisis exploratorio de datos cuando se detectaron datos atípicos o valores perdidos, se volvieron a revisar las historias clínicas para corroborar la información y hacer correcciones de ser necesarias, ese fue el caso de las variables plaquetas y leucocitos, que tuvieron que ser revisadas en las historias clínicas.

6.8 Análisis

Se realizó descripción de la cohorte mediante análisis exploratorio de datos según los grupos de exposición. Se construyeron tablas de frecuencia absoluta y relativa con las variables categóricas. Para las variables cuantitativas se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov- Smirnov) con el fin de conocer su distribución; se calcularon la media y la desviación estándar cuando la variable fue normal, y la mediana y el rango intercuartílico cuando fue sesgada. También se construyeron categorías con las variables cuantitativas según criterios clínicos para los análisis siguientes.

En el bivariado se realizaron análisis separados por cada grupo de medicamento estudiado. Se exploró la relación entre variables categorías mediante el uso de la prueba de X^2 y test exacto de Fisher (cuando fue necesario). Se calcularon incidencias acumuladas y riesgos relativos (RR) con su correspondiente IC 95% con el fin de identificar factores asociados a la prescripción. Se realizaron análisis estratificados para determinar la presencia de potenciales confusores y/o modificadores del efecto.

Las diferencias entre los grupos de exposición con relación a las variables cuantitativas se evaluaron mediante prueba de T de Student si la distribución era normal, o U de Mann-Whitney si la distribución era sesgada. Se realizaron matrices de correlación entre las variables de interés con el fin de prever posibles sobreajustes y colinealidad entre ellas.

En el multivariado, dada la naturaleza dicotómica de las variables dependientes, se construyeron modelos de regresión logística múltiple para cada evento. La modelación se llevó a cabo usando el sistema backward, para lo cual se estableció un modelo base con las variables que en el bivariado tuvieron una significancia estadística menor o igual al 10% o, que eran clínicamente relevantes. Se introdujeron términos de interacción y los confusores identificados en el análisis por estratos. Se dejaron las variables que demostraron significancia estadística en la prueba de razón de máxima verosimilitud (LR test) entre modelos con y sin la variable. Con lo anterior, se identificó el modelo más parsimonioso. Los coeficientes del modelo escogido en cada evento se analizaron según el resultado de la prueba de Wald y los intervalos de confianza al 95%. Se consideró un valor de $P < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Finalmente se realizaron pruebas de bondad de ajuste de los modelos de regresión, mediante aplicación de la prueba de Hosmer y Lemeshow, tablas de discriminación estadística y curva ROC (Receiver Operating Characteristic); adicionalmente se realizó el

diagnóstico de la regresión para cada modelo mediante el análisis de residuales. Todos los análisis fueron realizados en STATA 14.

7. Consideraciones Éticas

Inicialmente la presente investigación se planteó como un análisis secundario de datos provenientes de un ensayo clínico realizado en el año 2012 sobre pruebas diagnósticas en dengue. Una vez que se tuvo el aval de ética de la institución donde estaban los datos, se inició la revisión de la base de 2012, descubriendo que el número de sujetos expuestos era insuficiente según el tamaño de muestra calculado; por este motivo se envió una enmienda a los comités de ética de la Universidad del Valle y de la IPS explicando la situación y solicitando extensión del tiempo de estudio con el objetivo de alcanzar el tamaño de muestra necesario. Se propuso incluir los años 2012 a 2017; en ambas instituciones se aprobaron las enmiendas (Ver Anexos 2 y 3). Teniendo en cuenta lo anterior, el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH) de la Universidad del Valle dio aval al proyecto con el número 032 – 018.

Se consideró que según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia esta investigación fue de riesgo mínimo y no requirió consentimiento informado por los siguientes aspectos:

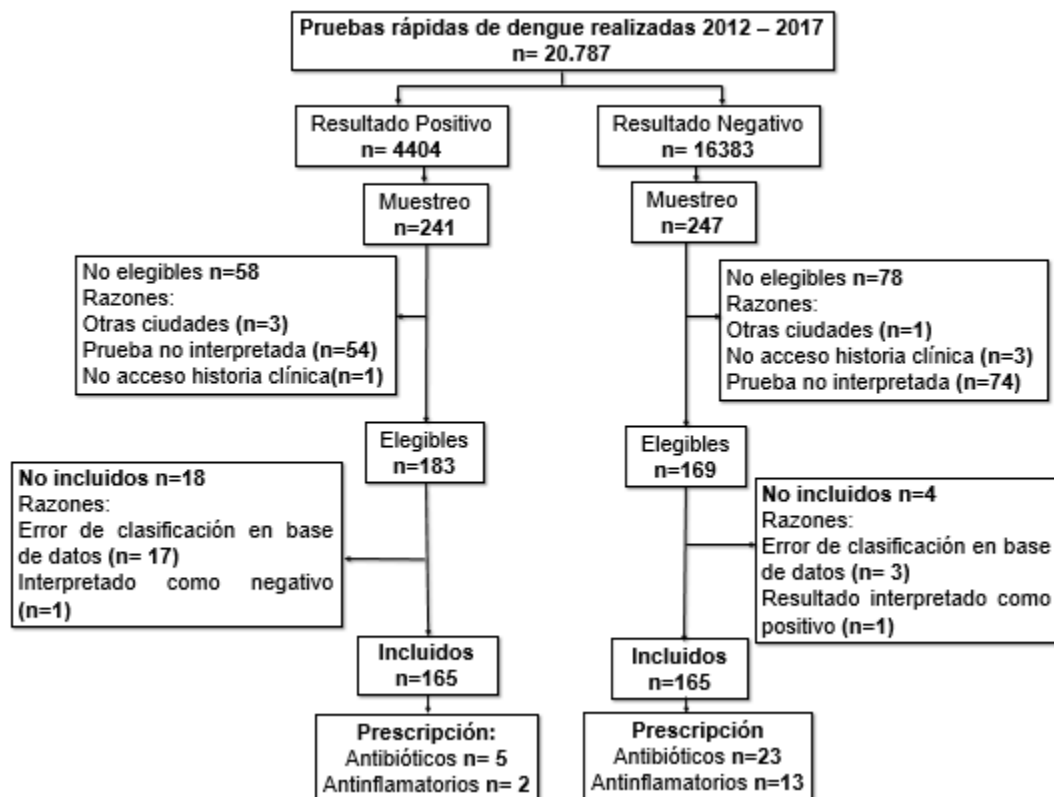
- a. Los datos de filiación y de historia clínica de los sujetos seleccionados estuvieron disponibles. Para minimizar este riesgo, la investigadora principal firmó un documento de confidencialidad con la IPS donde estaban los datos, para comprometerse a garantizar que solo las investigadoras del presente estudio tuvieran acceso a información sensible de identificación y ubicación de los participantes.
- b. En el proceso de recolección de los datos, se asignaron dos códigos numéricos a cada participante reemplazando cualquier dato de identificación, con el fin de mantener la confidencialidad de su identidad y ubicación. Solo la investigadora principal conoce la manera en que fueron organizados los códigos.
- c. Por ser un estudio retrospectivo, no hubo ningún impacto a corto o largo plazo sobre la salud de los participantes puesto que el episodio de enfermedad recibió atención médica en su momento de acuerdo con su situación clínica.
- d. Dado que los datos fueron tomados de información rutinaria retrospectiva de historias clínicas, la institución que custodia los datos otorgó los permisos para llevar a cabo la investigación con las consideraciones arriba mencionadas para proteger la integridad de los sujetos incluidos y no fue necesario realizar el proceso de consentimiento informado.

8. Resultados

8.1 Reclutamiento de los participantes

De los sujetos seleccionados a través del muestreo se revisaron en total 488 historias clínicas, pertenecientes a 241 participantes con prueba rápida positiva y 247 participantes con prueba rápida negativa (Figura 2).

Figura 2. Diagrama de reclutamiento de los participantes de la cohorte



En cada grupo de exposición se seleccionaron a los participantes elegibles según los criterios de inclusión y exclusión: 183 positivos y 169 negativos. Se consideraron no elegibles 136 sujetos por presentar algún criterio de exclusión o por haber sido atendidos en una ciudad diferente al área de estudio definida. De los elegibles, se detectaron errores en la clasificación de la exposición cometidos al momento de la creación de los marcos muestrales, pero también por el médico en la interpretación de la prueba rápida, por tanto, estos pacientes fueron excluidos de los análisis con el fin de controlar potenciales sesgos de clasificación. Finalmente, se incluyeron en los análisis 165 participantes por cada grupo de exposición.

8.2 Descripción de los grupos de exposición

En la tabla 3 se describen las características de base de la cohorte de estudio según su estado de exposición. Se encontró que la distribución por sexos fue similar en ambos grupos. En los expuestos, la mitad de los participantes tenía 23 años o menos (RIC 14 – 39), en contraste con los no expuestos, en los que la mediana de edad fue diez años mayor (33 años, RIC 19 – 51). Por grupos etarios se observó que el 45,45% de los reclutados se concentró en las edades de 16 a 44 años, ya sea que estuvieran expuestos o no. Por otro lado, en edades superiores a los 65 años la proporción de participantes fue menor, 4,85% en expuestos y 7,27% en no expuestos. Hubo baja frecuencia de pacientes con comorbilidades, 10,30% en expuestos y 7,27% en no expuestos; la mayoría en ambos grupos de exposición fue manejado de manera ambulatoria (68,48% en expuestos y 86,06% en no expuesto). Menos del 15% requirió servicios de internación en el grupo de los no expuestos, en contraste con los expuestos en los que casi el 30% tuvo que ser manejado en hospitalización e incluso cuidado intensivo.

La clasificación clínica del dengue se realizó de acuerdo con los criterios de la guía de manejo de 2010 (2), en los expuestos se encontró mayor frecuencia del dengue con signos de alarma (45,45%), mientras que en los no expuestos se clasificaron más pacientes como dengue sin signos de alarma (40,0%). Se presentó un caso de dengue grave perteneciente al grupo de los expuestos. Hubo una importante proporción de sujetos que no cumplían la definición de caso, pero aun así se les solicitó la prueba diagnóstica (37,58% en no expuestos y 23,64% en expuestos).

Tabla 3. Características de base de los grupos de exposición

Característica	IgM/NS1 positivo (Expuestos) n=165	IgM/NS1 negativo (No expuestos) n=165
Sexo (%):		
Femenino	80 (48,48)	87 (52,73)
Masculino	85 (51,52)	78 (47,27)
Edad en años (Me, RIQ)	23 (14-39)	33 (19 - 51)
Grupos etarios (%)		
≤ 15	53 (32,14)	35 (21,21)
16 - 44	75 (45,45)	75 (45,45)
45 - 64	29 (17,58)	43 (26,06)
≥ 65	8 (4,85)	12 (7,27)
Comorbilidades (%):		
No	148 (89,70)	153 (92,73)
Si	17 (10,30)	12 (7,27)
Servicio (%):		
Ambulatorio	113 (68,48)	142 (86,06)
Hospitalización	49 (29,70)	22 (13,33)
UCI	3 (1,82)	1 (0,61)

Clasificación clínica del Dengue (%)		
Sin alarma	50 (30,30)	66 (40,0)
Con alarma	75 (45,45)	37 (22,42)
Grave	1 (0,61)	-
No caso	39 (23,64)	62 (37,58)
Días de Evolución ($\bar{x}$, DE)	5,13 ($\pm 2,34$)	5,69 ($\pm 4,27$)
≤5 (%)	101 (61,21)	94 (56,97)
≥ 6 (%)	64 (38,79)	71 (43,03)
Plaquetas - K/μL (Me, RIQ)	120 (56 -169)	180 (130 - 253,5)
Categorías de las plaquetas (%):		n=164
150,0 - ≥ 450,0	56 (33,94)	106 (64,63)
100,0 - 149,0	40 (24,24)	31 (18,90)
≤99,9	69 (41,82)	27 (16,46)
Leucocitos - 10³/μL (Me, RIQ)	4,73 (3,45 - 6,39)	5,4 (4,08 - 7,72)
Categorías de los leucocitos (%):	n= 163	n=161
4,0 -10,0	98 (60,12)	108 (67,08)
≤3,99	59 (36,20)	36 (22,36)
≥10,001	6 (3,68)	17 (10,56)
Otros signos y síntomas (%):		
Respiratorios		
No	150 (90,91)	127 (76,97)
Si	15 (9,09)	38 (23,03)
Gastrointestinales		
No	113 (68,48)	122 (73,94)
Si	52 (31,52)	43 (26,06)
Urinarios		
No	158 (95,76)	161 (97,58)
Si	7 (4,24)	4 (2,42)
CIE-10 Ingreso (%):		
Dengue	133 (80,61)	59 (35,76)
Otros	32 (19,39)	106 (64,24)
Prescripción de antibióticos (%)		
No	160 (96,97)	142 (86,06)
Si	5 (3,03)	23 (13,94)
Prescripción de antiinflamatorios (%)		
No	163 (98,79)	152 (92,12)
Si	2 (1,21)	13 (7,88)
Institución Prestadora de Servicios (%)		
A	18 (10,91)	19 (11,52)
B	19 (11,52)	30 (18,18)
C	8 (4,85)	6 (3,64)
D	2 (1,21)	1 (0,61)
E	8 (4,85)	7 (4,24)
F	20 (12,12)	23 (13,94)
G	5 (3,03)	5 (3,03)
H	75 (45,45)	49 (29,70)

I	10 (6,06)	25 (15,15)
Año realización de la Prueba (%)		
2012	4 (2,42)	8 (4,85)
2013	74 (44,85)	23 (13,94)
2014	18 (10,91)	27 (16,36)
2015	32 (19,39)	65 (39,39)
2016	36 (21,82)	42 (25,45)
2017	1 (0,61)	-

El promedio de días de evolución en los que se solicitó la prueba fue similar en ambos grupos de exposición (5 días); en el caso de los expuestos, el 61,21% se le realizó la prueba antes de los 5 días de inicio de los síntomas, lo cual es importante anotar dado que sólo el 10% (19/183) de los pacientes elegibles positivos se les había realizado prueba rápida con NS1 (prueba directa), por tanto, a la mayoría de los sujetos se les realizaron pruebas basadas en inmunoglobulinas (pruebas indirectas), que por fisiopatología se elevan después del quinto día de inicio de síntomas.

La mitad de los expuestos tenía el recuento de plaquetas en 120,0 k/μl o menos, es decir por debajo del límite inferior del rango clínico considerado normal (150,0 k/μl). Así mismo se observó que cuanto más bajo es el nivel de plaquetas en las categorías estudiadas, mayor es la proporción de pacientes encontrados; el 41,88% de los expuestos tenían plaquetas por debajo de 100,0 k/μl, lo cual es considerado como un signo de alarma. Por su parte, en los no expuestos, hubo una mayor proporción de pacientes ubicados en los rangos clínicos aceptados como normales 150 - 450 k/μl.

La mediana de leucocitos fue ligeramente mayor en los pacientes con prueba negativa (5,4 RIQ 4,08 - 7,72) pero en ambos grupos se ubicó dentro del rango considerado clínicamente normal. Así mismo, se observó en las categorías estudiadas de los leucocitos que alrededor del 60% de los participantes estaba en el rango de 4 a 10 k/μl considerado clínicamente normal.

En las variables plaquetas y leucocitos, se encontraron valores perdidos detectados mediante el análisis exploratorio de datos; un valor perdido en plaquetas y 6 en leucocitos. Estos datos fueron de nuevo verificados en las historias clínicas, pero no se encontró registro de ellos, así que se asumieron en los posteriores análisis la diferencia de observaciones en estas dos variables, pues se decidió no hacer imputación, ni sacarlas de los análisis.

Con respecto a la presencia de otros signos y síntomas indagados en la revisión de las historias clínicas, se observó lo siguiente: se encontraron más sujetos con síntomas respiratorios en los no expuestos (23,03%); los síntomas gastrointestinales y urinarios fueron más comunes en los sujetos expuestos, representando el 31,52% y el 4,24%, respectivamente.

En el grupo de expuestos, el 80,61% fueron diagnosticados con dengue o dengue grave en la consulta de ingreso. En contraste con los no expuestos, en el 64,24% se sugirió otro diagnóstico.

La frecuencia de prescripción de antibióticos en toda la cohorte fue de 8,48%: en los expuestos fue del 3,03% mientras que en los sujetos con prueba negativa alcanzo el 13,94%, siendo estadísticamente diferentes ($p<0,000$). En el caso de los antiinflamatorios (AINES y esteroides), la frecuencia de prescripción de toda la corte fue de 4,55%, siendo en los expuestos de 1,21% y en los no expuestos de 7,88%, estadísticamente diferentes ($p<0,004$). Con respecto al tipo de fármaco, en la tabla 4 se puede observar la distribución según el grupo de exposición.

Tabla 4. Frecuencia de prescripción de los tipos de fármaco según el grupo de exposición.

Exposición:	IgM/NS1 positivo (Expuestos)		IgM/NS1 negativo (No expuestos)	
Tipo de antibiótico	n	%	n	%
Penicilina	-	-	8	4,85
Cefalosporina	1	0,61	6	3,64
Macrólido	-	-	2	1,21
Fluoroquinolona	1	0,61	2	1,21
Otro	3	1,82	5	3,03
Ninguno	160	96,97	142	86,06
Tipo de antiinflamatorio	n	%	n	%
Ibuprofeno/Naproxeno	-	-	2	1,21
Dipirona	-	-	5	3,03
Diclofenaco	-	-	2	1,21
Dexa/Beta/Hidro cortisona	1	0,61	-	-
Otro	1	0,61	4	2,42
Ninguno	163	98,79	152	92,12

Con respecto a la IPS de consulta, se observó que las instituciones F y H que atienden la mayor complejidad tuvieron mayor proporción de sujetos tanto expuestos como no expuestos. En las demás IPS que atienden la baja complejidad y el nivel ambulatorio quedaron repartidos el resto de los sujetos.

El efecto de cohorte también fue evaluado en cada grupo de exposición; el año 2013 obtuvo la mayor frecuencia de pacientes con prueba positiva y en año 2015 la mayor proporción de pacientes con prueba negativa. A pesar de la técnica de muestreo, no fue seleccionado ningún participante no expuesto que hubiera consultado en el año 2017.

8.3 Análisis bivariado

8.3.1 Antibióticos

La prueba rápida que era la exposición principal del estudio se comportó como un factor protector, reduciendo el riesgo de prescripción de antibióticos en 79% entre los sujetos con resultado positivo (RR: 0,21, IC 95% 0,08-0,55). Se encontró asociación entre el evento y otras variables de exposición que mostraron ser factores de riesgo con una $p < 0,05$: el servicio de atención en hospitalización o en UCI aumentó el riesgo de prescripción de antibióticos 2,2 veces (IC 95% 1,07- 4,48), comparado con los que fueron atendidos de manera ambulatoria. La clasificación clínica del dengue mostró que quienes no cumplieron los criterios diagnósticos de la guía de 2010, tuvieron 3 veces (IC 95% 1,24-7,52) el riesgo de ser prescritos con antibióticos, comparados con los sujetos que se clasificaron como dengue sin signos de alarma. Quienes fueron prescritos con antibióticos tuvieron mayor número de plaquetas y de leucocitos por microlitro de sangre, comparados con los sujetos a los que no se les suministro antibióticos. Sin embargo, por categorías de cada variable se observó que solo la leucocitosis ($\geq 10,001 \times 10^3/\mu\text{L}$) afectó significativamente el riesgo de prescripción de antibióticos (RR: 5,75, IC 95% 2,80-11,80). Los sujetos que presentaron síntomas respiratorios o urinarios tuvieron mayor riesgo de prescripción de antibióticos: RR: 3,38 (IC 95% 1,68-6,80) y RR: 6,30 (IC 95% 2,95-13,44), respectivamente. Así mismo, los pacientes cuyo CIE-10 de ingreso era diferente de dengue, presentaron mayor riesgo de prescripción de antibióticos (RR: 4,17, IC 95% 1,82-9,54) (Tabla 5). Las variables IPS de atención y año de realización de la prueba no mostraron asociación con el evento.

Tabla 5. Análisis bivariado de factores asociados con prescripción de antibióticos

Variables de Exposición / Variables Respuesta	Antibiótico			Valor P
	No n (%)	Si n (%)	RR (IC 95%)	
Resultado de la prueba				
Negativa	142 (86,06)	23 (13,94)	1	<0,0001
Positiva	160 (96,97)	5 (3,03)	0,21 (0,08-0,55)	
Sexo				
Femenino	156 (93,41)	11 (6,59)	1	0,21
Masculino	146 (89,57)	17 (10,43)	1,58 (0,76-3,27)	
Edad en años $\bar{x}$ (DE)	30,9 (±19,7)	37,1 (±24,1)	-	0,11***
Grupos etarios				
≤ 15	83 (94,32)	5 (5,68)	1	0,21*
16 - 44	136 (90,67)	14 (9,33)	1,64(0,61-4,40)	
45 - 64	67 (93,06)	5 (6,94)	1,22 (0,36-4,05)	
≥ 65	16 (80,00)	4 (20,00)	3,52 (1,03-11,94)	
Comorbilidades				
No	277 (92,03)	24 (7,97)	1	0,29*
Si	25 (86,21)	4 (13,79)	1,72 (0,64-4,64)	

Servicio				
Ambulatorio	238 (93,33)	17 (6,67)	1	0,029
Hospitalización / UCI	64 (85,33)	11 (14,67)	2,2 (1,07- 4,48)	
Clasificación clínica del Dengue				
Sin alarma	110 (94,83)	6 (5,17)	1	0,01*
Con alarma	106 (94,64)	6 (5,36)	1,03 (0,34-3,11)	
Grave	1 (100,00)	0 (0,00)	0	
No caso	85 (84,16)	16 (15,84)	3,06 (1,24-7,52)	
Días de evolución $\bar{x}$ (DE)	5,4 ($\pm$ 3,4)	5,2 ($\pm$ 3,05)	-	0,74***
$\leq$ 5	177 (90,77)	18 (9,23)	1	0,55
$\geq$ 6	125 (92,59)	10 (7,41)	0,80 (0,38-1,68)	
Plaquetas (k/ μ l) Me (RIC)	147,0 (79,0-206,0)	203,0 (101,0-289,5)	-	0,01**
Categorías de las plaquetas (K/ μ l)				
150,0 - $\geq$ 450,0	143 (88,27)	19 (11,73)	1	0,10*
100,0 - 149,0	68 (95,77)	3 (4,23)	0,36 (0,11-1,17)	
$\leq$ 99,9	90 (93,75)	6 (6,25)	0,53 (0,22-1,28)	
Leucocitos ($10^3/\mu$ L) Me (RIC)	4,93 (3,59-6,67)	7,08 (4,96-12,13)	-	0,0002**
Categorías de los leucocitos ($10^3/\mu$ L)				
4,00 -10,00	192 (93,20)	14 (6,80)	1	<0,0001
$\leq$ 3,99	92 (96,84)	3 (3,16)	0,46 (0,13-1,57)	
$\geq$ 10,001	14 (60,87)	9 (39,13)	5,75 (2,80-11,80)	
Respiratorios				
No	260 (93,86)	17 (6,14)	1	<0,0001
Si	42 (79,25)	11 (20,75)	3,38 (1,68-6,80)	
Gastrointestinales				
No	219 (93,19)	16 (6,81)	1	0,08
Si	83 (87,37)	12 (12,63)	1,85 (0,91-3,77)	
Urinarios				
No	296 (92,79)	23 (7,21)	1	<0,0001
Si	6 (54,55)	5 (45,45)	6,30 (2,95-13,44)	
Cie-10 de ingreso:				
Dengue	185 (96,35)	7 (3,65)	1	<0,0001
Otros	117 (84,78)	21 (15,22)	4,17 (1,82-9,54)	
IPS de atención:				
Consulta externa	109 (93,97)	7 (6,03)	1	0,07
Prioritaria / Urgencias	76 (95,00)	4 (5,00)	0,82 (0,25- 2,73)	
Internación	117 (87,31)	17 (12,69)	2,10 (0,90- 4,89)	
Año de la Prueba				
2012	11 (91,67)	1 (8,33)	1	0,08*

2013	89 (91,75)	8 (8,25)	0,98 (0,13-7,24)
2014	40 (88,89)	5 (11,11)	1,33 (0,17-10,36)
2015	94 (96,91)	3 (3,09)	0,37 (0,04-3,29)
2016 - 2017	68 (86,08)	11 (13,92)	1,67 (0,23-11,80)
* Prueba exacta de Fisher			
**Prueba de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)			
*** Prueba de t-student			
$\bar{x}$: Media $\pm$: DE Desviación estándar			

8.3.2 Antiinflamatorios

Al igual que con los antibióticos, se observó un efecto protector de la prueba rápida estadísticamente significativo, logrando una reducción del riesgo de prescripción de AINES y esteroides de 87% en los sujetos con resultado positivo de las pruebas rápidas (IC 95% 0,03-0,67) Se compararon categorías de edad con el resultado de las pruebas mediante prueba exacta de Fisher (por tener categorías con menos de 5 observaciones esperadas), y aunque se demostró relación de dependencia entre las dos variables estadísticamente significativa, en realidad el tamaño muestral en cada categoría era insuficiente para hacer más análisis de esta variable. La variable días de evolución en su forma continua mostró una diferencia de promedios significativa entre los grupos de prescripción de antiinflamatorios; para quienes fueron prescritos con antiinflamatorios tuvieron una media de 7,3 ($\pm 3,7$ DE) días de evolución y quienes no, tuvieron una media de 5,3 días de evolución ($\pm 3,4$ DE). Cuando se categorizó esta variable no hubo significancia estadística. En el recuento leucocitario también hubo diferencias; la mitad de los sujetos a quienes se les dio una prescripción de antiinflamatorios tenían un recuento leucocitario de $8,02 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (RIQ: 3,42-8,90), en contraste con los sujetos a quienes no se les dieron antiinflamatorios, cuya mediana fue de $5,04 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (RIQ: 3,62- 6,69). Otras variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas fueron la presencia de signos y síntomas respiratorios, que aumentaron el riesgo de prescripción de antiinflamatorios 2,4 veces (RR: 3,48, IC 95%:1,29- 9,37) respecto de los que no los tenían, síntomas gastrointestinales, y la presencia de comorbilidades (RR: 3,77, IC 95%1,28-11,10) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis bivariado de factores asociados con prescripción de antiinflamatorios

Variables de Exposición / Variables Respuesta	Antinflamatorios			Valor P
	No n (%)	Si n (%)	RR (IC 95%)	
Resultado de la prueba				
Negativa	152 (92,12)	13 (7,88)	1	0,006*
Positiva	163 (98,79)	2 (1,21)	0,15 (0,03-0,67)	
Sexo				
Femenino	157 (94,01)	10 (5,99)	1	0,29
Masculino	158 (96,93)	5 (3,07)	0,51 (0,17- 1,46)	
Edad en años $\bar{x}$ (DE)	31,2 ($\pm$ 20,4)	36,4 ($\pm$ 14,68)	-	0,33***
Grupos etarios				
≤ 15	88 (100,0)	0 (0,0)	1	0,03*
16 - 44	140 (93,33)	10 (6,67)	0	
45 - 64	67 (93,06)	5 (6,94)	0	
≥ 65	20 (100,0)	0 (0,0)	0	
Comorbilidades				
No	290 (96,35)	11 (3,65)	1	0,03*
Si	25 (86,21)	4 (13,79)	3,77 (1,28-11,10)	
Servicio				
Ambulatorio	245 (96,08)	10 (3,92)	1	0,34*
Hospitalización / UCI	70 (93,33)	5 (6,67)	1,7 (0,59-4,82)	
Clasificación clínica del Dengue				
Sin alarma	109 (93,97)	7 (6,03)	1	0,50*
Con alarma	109 (97,32)	3 (2,68)	0,44 (0,11-1,67)	
Grave	1 (100,00)	0 (0,00)	0	
No caso	96 (95,05)	5 (4,95)	0,82 (0,26-2,50)	
Días de evolución $\bar{x}$ (DE)	5,3 ($\pm$ 3,4)	7,3 ($\pm$ 3,7)	-	0,02***
≤ 5	188 (96,41)	7 (3,59)	1	0,31
≥ 6	127 (94,07)	8 (5,93)	1,65 (0,61-4,44)	
Plaquetas (k/ μ l) $\bar{x}$ (DE)	157,98 ($\pm$ 96,70)	189,5 ($\pm$ 99,25)	-	0,63***
Categorías de las plaquetas (K/ μ l)				
150,0 - $\geq$ 450,0	152 (93,83)	10 (6,17)	1	0,29*
100,0 - 149,0	70 (98,59)	1 (1,41)	0,22 (0,02-1,74)	
$\leq$ 99,9	92 (95,83)	4 (4,17)	0,67 (0,21-2,09)	
Leucocitos ($10^3/\mu$ L) Me (RIC)	5,04 (3,62- 6,69)	8,02 (3,42-8,90)	-	0,05**
Categorías de los leucocitos ($10^3/\mu$ L)				
4,00 -10,00	198 (96,12)	8 (3,88)	1	0,16*

≤3,99	91 (95,79)	4 (4,21)	1,08 (0,33-3,51)	
≥10,001	20 (86,96)	3 (13,04)	3,35 (0,95-11,78)	
Respiratorios				
No	268 (96,75)	9 (3,25)	1	0,02*
Si	47 (88,68)	6 (11,32)	3,48 (1,29- 9,37)	
Gastrointestinales				
No	220 (93,62)	15 (6,38)	1	0,007*
Si	95 (100,0)	0 (0,0)	0	
Urinarios				
No	304 (95,30)	15 (4,70)	1	1,00*
Si	11 (100,0)	0 (0,00)	0	
Cie-10 de ingreso:				
Dengue	186 (98,88)	6 (3,13)	1	0,14
Otros	129 (93,48)	9 (6,52)	2,08 (0,76-5,72)	
IPS de atención:				
Consulta externa	112 (96,55)	4 (3,45)	1	0,32*
Prioritaria / Urgencias	78 (97,50)	2 (2,50)	0,72 (0,13-3,86)	
Internación	125 (93,45)	9 (6,72)	1,94 (0,61-6,15)	
Año de la Prueba				
2012	11 (91,67)	1 (8,33)	1	0,23*
2013	94 (96,91)	3 (3,09)	0,37 (0,04-3,29)	
2014	45 (100,00)	0 (0,00)	0	
2015	92 (94,85)	5 (5,15)	0,61 (0,07-4,86)	
2016 - 2017	73 (92,41)	6 (7,59)	0,91 (0,11-6,92)	
* Prueba exacta de Fisher				
**Prueba de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)				
*** Prueba de t-student				
x̄ Media ± DE Desviación estándar				

8.3.3 Estratificación: confusión y modificación del efecto

Con el fin de determinar la presencia de potenciales confusores y/o modificadores del efecto, se exploró la relación entre las variables independientes que mostraron asociación significativa con los eventos y la exposición principal (Tabla 7).

Tabla 7. Factores asociados con la exposición (resultado de prueba rápida)

Variables de Exposición / Variables Respuesta	Exposición			Valor P
	No n (%)	Si n (%)	RR (IC 95%)	
Servicio				
Ambulatorio	142 (55,69)	113 (44,31)	1	<0,0001
Hospitalización/UCI	23 (30,67)	52 (69,33)	1,56 (1,27-1,91)	
Clasificación clínica del Dengue				
Sin alarma	66 (56,90)	50 (43,10)	1	<0,0001
Con alarma	37 (33,04)	75 (66,96)	1,55(1,21-1,98)	
Grave	0 (0,00)	1 (100,0)	0	
No caso	62 (61,39)	39 (38,61)	0,89 (0,64-1,23)	
Plaquetas (K/μL) Me (RIC)	180,0 (130,0-253,5)	120,0 (56,0-169,0)	-	<0,0001**
Categorías de las plaquetas (K/μL)				
150,0 - ≥450,0	106 (65,43)	56 (34,57)	1	<0,0001
100,0 - 149,0	31 (43,66)	40 (56,34)	1,62 (1,21-2,18)	
≤99,9	27 (28,13)	69 (71,88)	2,07 (1,62-2,65)	
Leucocitos (10³/μL) Me (RIC)	5,40 (4,08-7,72)	4,73 (3,45-6,39)	-	0,0057**
Categorías de los leucocitos (10³/μL)				
4,00 -10,00	108 (52,43)	98 (47,57)	1	0,004
≤3,99	36 (37,89)	59 (62,11)	1,27 (1,02-1,59)	
≥10,001	17 (73,91)	6 (26,09)	0,54 (0,27-1,10)	
Presencia de otros signos y síntomas Respiratorios				
No	127 (45,85)	150 (54,15)	1	0,001
Si	38 (71,70)	15 (28,30)	0,52 (0,33-0,81)	
Cie-10 de ingreso:				
Dengue	59 (30,73)	133 (69,27)	1	<0,0001
Otros	106 (76,81)	32 (23,19)	0,33 (0,24-0,46)	
IPS de atención:				
Consulta externa	69 (58,48)	47 (40,52)	1	0,009
Prioritaria / Urgencias	42 (52,50)	38 (47,50)	1,17 (0,85-1,61)	
Internación	54 (40,30)	80 (59,70)	1,47 (1,13- 1,91)	

**Prueba de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

Estas variables demostraron tener relación estadísticamente significativa con la prescripción de los fármacos estudiados y el resultado de las pruebas rápidas, sin ser parte de la secuencia causal entre la exposición y los eventos.

En el caso de los antibióticos, las variables relacionadas con la exposición principal y el evento fueron: el servicio de atención, el CIE-10 de ingreso, la clasificación clínica, el recuento de plaquetas y leucocitos. Para los antiinflamatorios solo se observó con el recuento de leucocitos.

En la tabla 8 se presenta el análisis estratificado para el evento prescripción de antibióticos. Se puede observar que las variables servicio de atención e IPS tienen diferencias en los RR calculados de sus estratos y entre los RR crudo y ajustado de Mantel y Haenszel, sugiriendo la posibilidad de ser variables modificadoras del efecto, pero también posibles confusores (siguiendo la regla del 10%). En el caso de servicio de atención, la prueba de homogeneidad se encontró en el límite de la región rechazo en favor de la hipótesis nula, pero es clara la diferencia entre sus estratos y por eso se decide que hay heterogeneidad, además de confusión. La IPS de atención también muestra diferencia entre sus estratos, incluso con cambio en la magnitud de las asociaciones, que, aunque no fueron estadísticamente significativas, sugieren heterogeneidad.

Tabla 8. Evaluación de las variables de confusión mediante análisis estratificado para el evento prescripción de antibióticos.

Servicio de atención	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
Ambulatorio	0,38	0,129 - 1,153	0,058
Hospitalización/UCI	0,04	0,006 - 0,325	
Crudo	0,21	0,084 - 0,558	
M-H combinado	0,19	0,084 - 0,471	
Clasificación clínica	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
Sin signos de alarma	0,26	0,03-2,18	0,99
Con signos de alarma	0,24	0,04-1,28	
Grave	-	-	
No cumple definición	0,22	0,05-0,94	
Crudo	0,21	0,08-0,55	
M-H combinado	0,23	0,09-0,63	
Categorías de los leucocitos (10³/μL)	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
4,0-10,0	0,30	0,08-1,04	0,98
<=3,9	0,30	0,02-3,24	
>=10,001	0,35	0,05-2,27	
Crudo	0,21	0,08-0,55	
M-H combinado	0,31	0,12-0,81	

Categorías de las plaquetas (K/μl)	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
4,00 -10,00	0,50	0,17-1,47	0,56
≤3,99	0,38	0,03-4,08	
≥10,001	0	-	
Crudo	0,21	0,08-0,55	
M-H combinado	0,28	0,12-0,66	
IPS de atención:	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
Consulta externa	1,10	0,25-4,69	0,02
Prioritaria / Urgencias	0,36	0,04-3,39	
Internación	0,04	0,005-0,30	
Crudo	0,21	0,08-0,55	
M-H combinado	0,21	0,09-0,50	
CIE-10 de ingreso:	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
Dengue	0,59	0,13-2,56	0,27
Otros	0,16	0,02-1,18	
Crudo	0,21	0,08-0,55	
M-H combinado	0,29	0,08-0,98	

Otras variables que demostraron ser potenciales confusores fueron las categorías de leucocitos y plaquetas, así como el diagnóstico CIE-10 de ingreso; estas variables se relacionaron con la exposición y el desenlace, mostrando una diferencia mayor al 10% entre los RR crudo y ajustado.

La variable clasificación clínica no se comportó como confusor, ni como modificador en este análisis, pero se agregó a la modelación por estar relacionada con la variable dependiente e independiente. La variable síntomas respiratorios tenía categorías en cero en los estratos, por lo que no se calcularon Riesgos Relativos, lo cual está dado por la limitación del tamaño muestral.

La estratificación en el evento prescripción de antiinflamatorios se realizó con dos variables: comorbilidades que al parecer se comporta como confusor, y días de evolución que no actúa ni como confusor, ni como modificador del efecto. Las variables presencia de síndrome respiratorio o gastrointestinal y categorías de leucocitos, presentaron celdas en cero que no permitieron los análisis por estratos; sin embargo, se incluyeron en los análisis multivariados por tener relación con el evento (Tabla 9).

Tabla 9. Evaluación de las variables de confusión mediante análisis estratificado para el evento prescripción de antiinflamatorios

Comorbilidades:	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
No	0,10	0,01-0,79	0,57
Si	0,23	0,02-1,99	
Crudo	0,15	0,03 -0,67	
M-H combinado	0,13	0,03-0,61	
Días de evolución:	RR	IC 95%	Test de homogeneidad (M-H) Valor de p
≤5	0,15	0,01-1,26	0,98
≥6	0,15	0,02-1,25	
Crudo	0,15	0,03-0,67	
M-H combinado	0,15	0,03-0,68	

8.3.4 Colinealidad

Se exploró la colinealidad entre las variables escogidas para la modelación de cada evento usando matrices de correlación. Se encontró que las variables IPS de atención y servicio de atención tenían una correlación moderada (48,20%) estadísticamente significativa ($p < 0,00001$), por tanto, siendo estas dos variables las que demostraron en la estratificación un comportamiento de modificador del efecto, se tuvieron en cuenta para introducir solo una de ellas en los términos de interacción en la modelación de la prescripción de antibióticos. En el caso de los antiinflamatorios ninguna relación supero el 20%.

8.4 Análisis Multivariado

8.4.1 Modelo de regresión logística para Antibióticos

Tabla 10. Análisis multivariado de la prescripción de antibióticos y sus factores asociados

Análisis Multivariado:		Antibiótico		
Variables de Exposición	OR Crudo (IC 95%)	Valor P (Prueba de Wald)	OR Ajustado (IC 95%)	Valor P (Prueba de Wald)
Resultado de la prueba				
Negativa	1	0,001	1	0,893
Positiva	0,19 (0,07-0,52)		1,12 (0,21-5,94)	
Servicio				
Ambulatorio	1	0,033	1	0,002
Hospitalización / UCI	2,40 (1,07- 5,39)		9,76 (2,26- 42,07)	
Término de interacción				

Expuesto*Servicio	-	-	0,02 (0,00-0,84)	0,039
Clasificación clínica del Dengue				
Sin alarma	1		1	
Con alarma / Grave	1,02 (0,32-3,28)	0,963	1,55 (0,26-9,24)	0,625
No caso	3,45 (1,29-9,19)	0,013	4,00 (0,76-20,93)	0,100
Categorías de los leucocitos (10³/μL)				
4,00 -10,00	1		1	
≤3,99	0,44 (0,12-1,59)	0,215	0,23 (0,04-1,25)	0,091
≥10,001	8,81 (3,25-23,91)	<0,0001	7,29 (1,87- 28,41)	0,004
Presencia de otros signos y síntomas:				
Urinarios				
No	1		1	
Si	10,72 (3,04-37,82)	<0,0001	108,77 (15,34-770,95)	<0,0001
Cie-10 de ingreso:				
Dengue	1		1	
Otros	4,74 (1,95 - 11,50)	0,001	14,28 (2,69-75,70)	0,002

Como se observa en la tabla 10, la asociación cruda entre el resultado de la prueba diagnóstica y el evento, mostró una reducción del 81% de la oportunidad del uso de antibióticos entre quienes tenían la prueba rápida positiva, estadísticamente significativa; sin embargo, la medida ajustada por las demás covariables incluidas en el modelo final, muestra una inversión de la dirección de la asociación, pero que no es estadísticamente significativa (OR: 1,12 IC 95%0,21-5,94), en el modelo ajustado.

La variable servicio continuó teniendo la misma dirección de la asociación en los modelos crudo y ajustado, pero en este último, hubo aumento significativo de su magnitud; esto quiere decir, que la oportunidad de uso de antibióticos en los sujetos que ingresaron a servicios de internación como hospitalización o UCI fue 9,76 veces (IC 95% 2,26- 42,07) respecto de los sujetos que fueron tratados de manera ambulatoria independiente del resultado de las pruebas rápidas y las demás covariables del modelo.

Dado que en el análisis por estratos se encontraron dos variables con el potencial para ser confusores y modificadores del efecto, se introdujeron términos de interacción en la modelación. Se observó que, aunque la prueba por sí sola no logró ningún efecto sobre la prescripción de antibióticos en el modelo ajustado, cuando el resultado fue positivo y el sujeto estaba internado en hospitalización o la UCI había un 98% menos riesgo de que se prescribieran antibióticos (OR: 0,02 IC 95% 0,00-0,84) independiente de las demás covariables del modelo, es decir, se evidenció un efecto protector de la prescripción de antibióticos con la interacción de estas dos variables. Esto es interesante porque, aunque estar en esos servicios supone mayor probabilidad de uso de antibióticos, su interacción con el resultado de la prueba cambia drásticamente la dirección y magnitud de la asociación.

Esta interacción se puede analizar desde una escala multiplicativa, así:

Tabla 11. Evaluación de la interacción en la prescripción de antibióticos entre el resultado de la prueba y el servicio de atención en escala multiplicativa:

SERVICIO / RESULTADO DE LA PRUEBA	IgM/NS1 negativo (No expuestos) OR	IgM/NS1 positivo (Expuestos) OR
Hospitalización / UCI	1	1,12
Ambulatorio	9,76	0,02
Frecuencia esperada de la interacción:		$9,76 \times 1,12 = 10,93$

Desde la perspectiva multiplicativa, la frecuencia esperada de la interacción entre el resultado de la prueba y el servicio de atención debería dar como resultado un OR de 10,93, pero en este caso la interacción que ocurrió fue «cualitativa» porque se cambió el sentido de la asociación, volviendo la interacción entre estas dos variables un factor protector estadísticamente significativo. Según Szklo y Nieto la presencia de interacción cualitativa se presenta en ambas escalas (multiplicativa y aditiva), lo que significa que ante la presencia de este tipo de interacción no es necesario especificar la escala (38).

La variable IPS que también demostró en el análisis estratificado ser un potencial modificador del efecto, fue retirada de la modelación por no aportar al modelo final, presentar alta colinealidad con la variable servicio y porque los términos de interacción explorados con la exposición no fueron estadísticamente significativos.

La leucocitosis mostró ser un factor de riesgo para la prescripción de antibióticos independiente del efecto de las demás covariables (OR: 7,29 IC 95% 1,87- 28,41). Así mismo, la presencia de síntomas urinarios fue el factor de riesgo con la mayor magnitud en su asociación, pues la oportunidad de ser prescrito con antibióticos en el grupo de los expuestos fue 108 (IC 95% 15,34-70,95) veces comparada con los sujetos con prueba negativa, después del ajuste por las demás covariables. Esto significa que indagar por la presencia de signos y síntomas urinarios es muy importante en el contexto del episodio de dengue para la decisión terapéutica.

El efecto del diagnóstico de ingreso también fue estadísticamente significativo en este estudio, pues aquellos pacientes que fueron ingresados con un diagnóstico diferente de dengue presentaron una oportunidad de prescripción de antibióticos 13 veces mayor en los sujetos con resultado positivo de la prueba (OR: 14,28 IC 95% 2,69-75,70). La clasificación clínica del dengue y el efecto de cohorte no mostraron significancia estadística, pero mostraron tener relación con el evento o la exposición principal y a través de la prueba de máxima verosimilitud se demostró que eran variables importantes en el modelo final.

8.4.1.1 Diagnóstico de la regresión

8.4.1.1.1 Bondad de ajuste

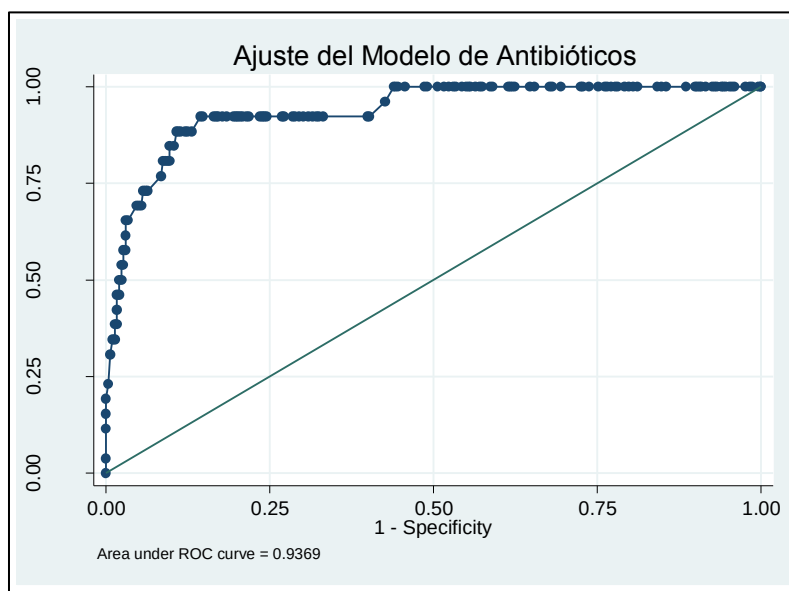
Para conocer si el modelo propuesto puede explicar lo observado en los datos, se realizaron las siguientes pruebas de bondad de ajuste:

Calibración: La prueba de Hosmer y Lemeshow evalúa la calibración del modelo, es decir, el grado en que la probabilidad esperada coincide con la observada usando el principio básico del χ^2 ; para el caso del modelo de antibióticos se observó un valor de p mayor que el alfa de 0,05, con lo cual no se rechazó la hipótesis nula, y es prudente decir que el modelo de regresión propuesto se ajustó adecuadamente a los datos observados ($p=0,68$).

El R^2 (llamado pseudo R^2 por Stata en la regresión logística) indica que tanta de la variabilidad de los datos está siendo explicada por el modelo propuesto. Se obtuvo un valor de 47% el cual es bajo, ya que deja más de la mitad de la variabilidad por fuera de lo razonable en el modelo. Esto indicaría sobre la falta de inclusión de variables no medidas que pudieran explicar mejor lo observado en los datos.

Discriminación: las pruebas de discriminación del modelo propuesto, como la tabla de clasificación estadística y el cálculo del área bajo la curva en graficas ROC (Receiver Operating Characteristic), también fueron evaluadas (Figura 3).

Figura 3. Área bajo la curva (ROC) modelo ajustado de la prescripción de antibióticos



El área bajo la curva calculada muestra la probabilidad de lograr la correcta clasificación de los casos y no casos en el modelo; en este ejercicio fue estimada en 0,93, lo que se considera como excelente capacidad de discriminación e incluso excepcional (39).

Tabla de clasificación estadística: Según lo observado en la tabla de clasificación estadística, el modelo clasificó como sin prescripción de antibiótico al 98,32% de los sujetos y como con prescripción de antibióticos al 42,31%, con un porcentaje global de correcta clasificación del 93,83%. Los datos sugieren que el modelo propuesto de antibióticos explica adecuadamente el comportamiento de los datos.

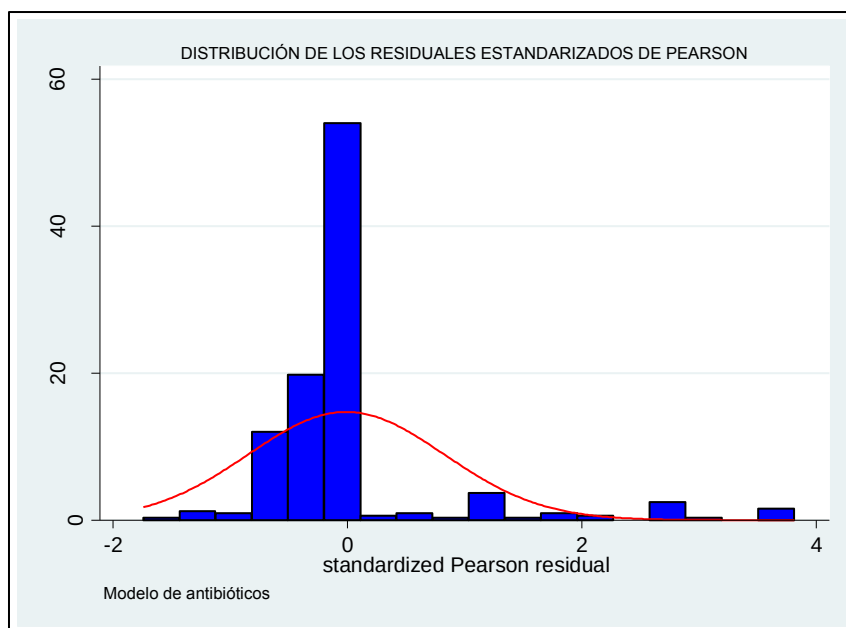
8.4.1.1.2 Análisis de residuales individuales

La prueba de Hosmer y Lemeshow analiza los residuales de manera agrupada, arrojando una medida conglomerada del ajuste del modelo; sin embargo, también es prudente analizar estos datos de manera individualizada, mediante el cálculo de diferentes tipos de residuales, con el fin de encontrar observaciones atípicas, puntos influyentes y el aporte de datos individuales al modelo.

8.4.1.1.2.1 Observaciones atípicas

Se calcularon los residuales de Pearson y deviance para determinar la presencia de observaciones con comportamiento atípico. Los residuos de Pearson no tienen una desviación estándar igual a 1, por eso es necesario “normalizarlos”, con el fin de obtener una desviación estándar esperada igual a 1 (Figura 4).

Figura 4. Histograma de la distribución de los residuales estandarizados de Pearson del modelo de antibióticos.



En la figura 5 se observa la distribución los residuales estandarizados de Pearson según la probabilidad predicha de obtener un resultado positivo. Los residuos que se encuentran entre -2 y +2 indican ajuste de dichos datos al modelo; mientras que los que están por fuera del rango se consideran residuos grandes y podrían ser observaciones atípicas.

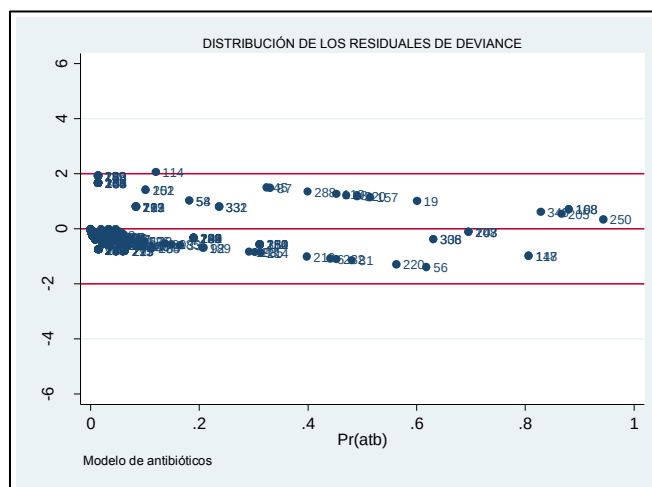
DISTRIBUCIÓN DE LOS RESIDUALES ESTANDARIZADOS DE PEARSON

Pr(atb)

Modelo de antibióticos

El residual de deviance es la medida de desviación con la que contribuye cada observación al log-likelihood de un modelo saturado en comparación con el modelo ajustado. Usando el mismo rango que con los residuos estandarizados de Pearson, se puede evidenciar que las observaciones que mejor se ajustan al modelo están en -2 a 2 en la figura 6.

Figura 6. Distribución de los residuales de Deviance del modelo de antibióticos según la probabilidad predicha de un resultado positivo.

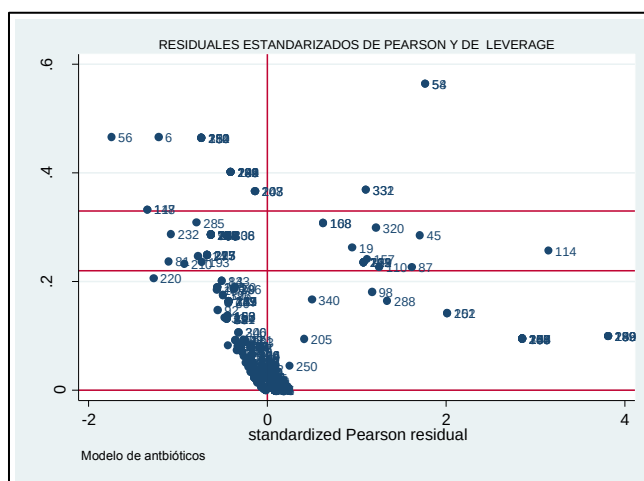


Según la Figura 6 anterior, es posible que la observación 114 sea un dato atípico, considerado también en lo observado con los residuos estandarizados de Pearson.

8.4.1.1.2.2 Puntos influyentes

El residual de Leverage y el Delta-beta de Pregibon, son residuales que miden el apalancamiento que puede tener una observación sobre el modelo propuesto, la cual pudiera influir el resultado de los coeficientes de la regresión. El dbeta es un residual similar a las distancias de Cook usadas en el análisis de residuales de la regresión lineal. En la figura 7 se pueden identificar observaciones atípicas y las que puedan considerarse puntos influyentes.

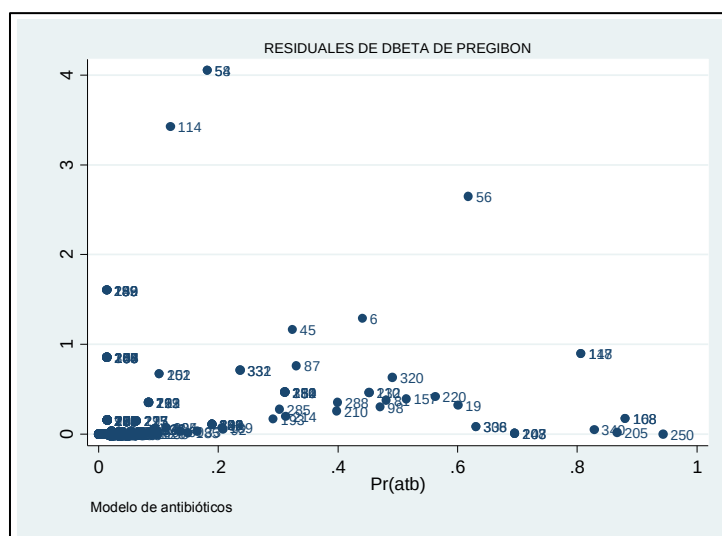
Figura 7. Residuales de Leverage y estandarizados de Pearson en el análisis de puntos influyentes.



Las variables con gran apalancamiento son aquellas cuyo valor residual es 2 a 3 veces el valor promedio de los residuales de Leverage. En este caso, el promedio fue de 0,110, por tanto, se tuvieron en cuenta valores por encima de 0,22 y 0,33 (líneas de referencia horizontal). Los puntos en la parte superior del gráfico representan patrones de alto apalancamiento. Al analizar la influencia de las observaciones en el modelo, hay más interés en las que tienen alto apalancamiento y pequeños residuos, porque en el análisis exploratorio de datos son las que pueden pasar desapercibidas. Aunque hay varias observaciones que pasan los valores de referencia propuestos, hay dos observaciones que parecen sobresalir, la 54 y 58.

El Delta-beta mide el cambio en la desviación debido a la omisión de casos individuales en los datos. Con lo visto en los residuales, se reitera que las observaciones 54, 58 y 114 podrían ser puntos influyentes en este modelo (Figura 8).

Figura 8. Residuales Delta-beta de Pregibon en el análisis de puntos influyentes.



Resumiendo, hay varias observaciones con residuos estandarizados de Pearson mayores a 2, pero con bajo apalancamiento, por lo que no se consideran puntos influyentes. Por otro lado, las observaciones 54 y 58 tienen residuales estandarizados de Pearson pequeños, pero con gran apalancamiento lo que significa que son posibles puntos influyentes en el modelo. En el caso de la observación 114, se evidencian todos los residuales grandes, lo que también indica que se comporta como un dato influyente (Tabla 12).

Tabla 12. Resumen de los residuales significativos en el modelo de antibióticos.

MODELO DE ANTIBIÓTICOS							
Id	Estandarizado de Pearson (stdres)	Deviance (dv)	Leverage (hat)	Delta-beta de Pregibon (db)	Expuesto	Atb	servicio
201	2,0148	1,4203	0,1417	0,6705	No	Si	Ambu
152	2,0148	1,4203	0,1417	0,6705	No	No	Ambu
150	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	No	Ambu
143	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	No	Ambu
245	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	No	Ambu
177	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	No	Ambu
258	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	No	Ambu
104	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	No	Ambu
307	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	No	Ambu
264	2,8562	1,6597	0,0951	0,8583	Si	Si	Ambu
114	3,1459	2,0603	0,2570	3,4240	Si	Si	Hosp/UCI
256	3,8143	1,9288	0,0993	1,6054	No	Si	Ambu
182	3,8143	1,9288	0,0993	1,6054	No	No	Ambu
199	3,8143	1,9288	0,0993	1,6054	No	No	Ambu
249	3,8143	1,9288	0,0993	1,6054	No	No	Ambu
139	3,8143	1,9288	0,0993	1,6054	No	No	Ambu
54	1,7693	1,0200	0,5640	4,0506	No	No	Hosp/UCI
58	1,7693	1,0200	0,5640	4,0506	No	Si	Hosp/UCI

Id: identificación, atb: antibiótico, Ambu: ambulatorio, Hosp: hospitalizado

Se corrieron varios modelos retirando cada una de las observaciones anteriormente señaladas para ver como cambiaban los coeficientes de la regresión; al retirar la observación 58 se obtuvo una ligera mejoría del ajuste del modelo con un menor log likelihood (-44,741089, LR $\chi^2(13) = 86,47$) y pruebas de bondad de ajuste como la prueba de Hosmer y Lemeshow ($p = 0,9047$) y la curva ROC que fueron igualmente superiores por una diferencia pequeña con respecto al modelo propuesto (94,30%). No fue posible realizar la prueba de máxima verosimilitud (lrtest) porque los grados de libertad de cada modelo no fueron comparables y por diferencias en el número de observaciones entre ellos; sin embargo, usando el criterio de información de Akaike (AIC), el cual es una alternativa para la comparación de modelos usando el máximo log-likelihood de cada uno (40), se encontró que el modelo sin la observación 58 presentó el menor AIC (modelo con la observación 58= 123,4533, modelo sin la observación 58=117,4822), lo cual significa que hay mejoría del ajuste sin la observación. Los OR ajustados del modelo después del diagnóstico de la regresión tienen pequeños cambios, conservando una magnitud similar y significancia estadística, por lo cual se dejan todas las observaciones (Ver Anexo 4).

8.4.2 Modelo de regresión logística para Antiinflamatorios

El resultado de la prueba diagnóstica positiva confirió protección de la prescripción de antiinflamatorios que se observó después del ajuste (OR: 0,13 IC 95% 0,02-0,65). La presencia de comorbilidades se comportó como un factor de riesgo para la prescripción de antiinflamatorios (OR: 8,95 IC 95% 1,94- 41,18) independiente del resultado de la prueba diagnóstica. Otras variables como el recuento de leucocitos y la presencia de síntomas gastrointestinales también entraron a la modelación, pero no mostraron asociación con el evento (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis multivariado de factores asociados con la prescripción de antiinflamatorios

Análisis Multivariado:	Antiinflamatorio			
Variables de Exposición	OR Crudo (IC 95%)	Valor P (Prueba de Wald)	OR Ajustado (IC 95%)	Valor P (Prueba de Wald)
Resultado de la prueba				
Negativa	1	0,011	1	0,013
Positiva	0,14 (0,03-0,64)		0,13 (0,02-0,65)	
Comorbilidades				
No	1	0,02	1	0,005
Si	4,21 (1,25-14,21)		8,95 (1,94- 41,18)	
Leucocitos (10^3/μL)	1,00 (1,00-1,00)	0,035	1,00 (0,99-1,00)	0,212

8.4.2.1 Diagnóstico de la regresión

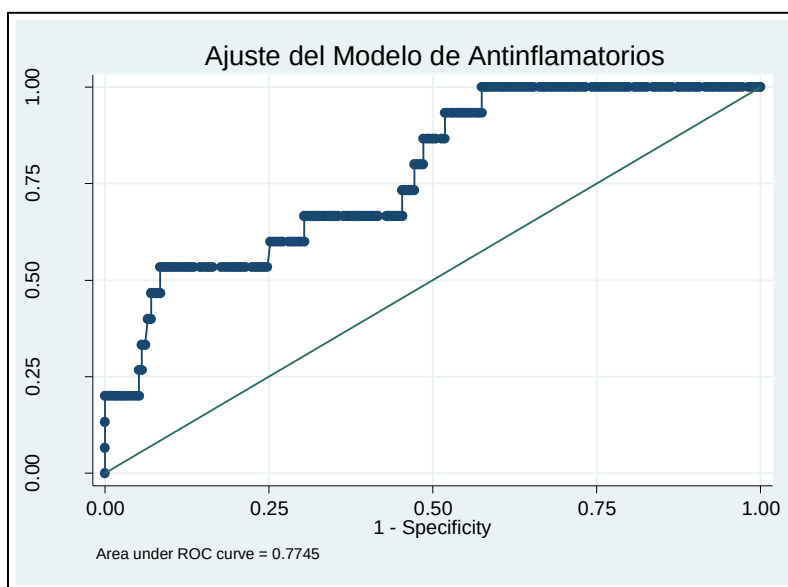
8.4.2.1.1 Bondad de ajuste

Para conocer si el modelo propuesto puede explicar lo observado en los datos, se realizaron las siguientes pruebas de bondad de ajuste:

Calibración: La prueba de Hosmer y Lemeshow tuvo un valor de $p = 0,69$, lo que significa que el modelo propuesto se ajusta al comportamiento de los datos observados; sin embargo, el pseudo R^2 fue de solo 17%, es decir, el 83% de la variabilidad de los datos no fue explicada por el modelo, probablemente por la falta de inclusión de variables no medidas que pudieran explicar mejor lo observado en los datos.

Discriminación: La tabla de clasificación estadística muestra que el modelo tiene una especificidad del 99% (capacidad de distinguir a los sujetos libres del evento), pero una sensibilidad tan solo de 22% (capacidad de distinguir a los casos); así mismo, se observa el pobre ajuste en la curva ROC, cuya área bajo la curva fue de 77,45% (Figura 9).

Figura 9. Área bajo la curva (ROC) modelo ajustado de la prescripción de antiinflamatorios



Los datos sugieren que el modelo propuesto de antiinflamatorios no explica suficientemente el comportamiento de los datos.

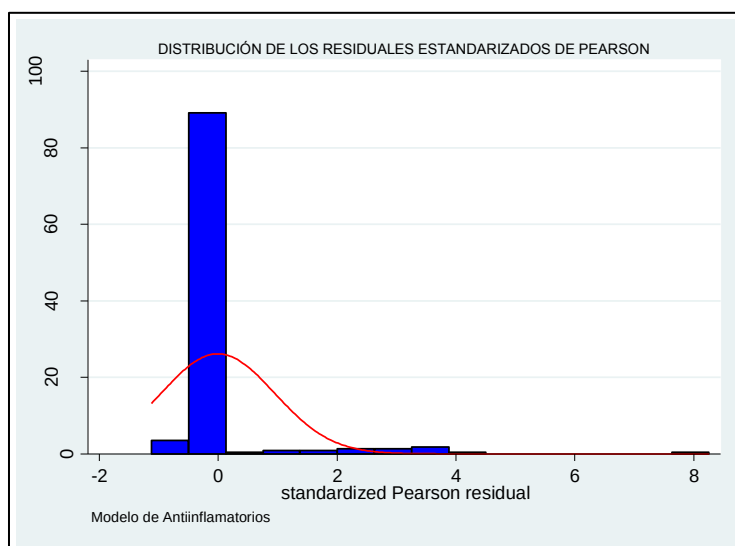
8.4.2.1.2 Análisis de residuales individuales

Las pruebas de bondad de ajuste muestran que al modelo le faltan variables que expliquen mejor el comportamiento de los datos observados; así mismo, el análisis de residuales de los datos individuales muestra como algunos de ellos no se ajustan bien al modelo propuesto.

8.4.2.1.2.1 Observaciones atípicas

La distribución de residuos estandarizados de Pearson muestra igual que con el modelo de antibióticos, que la mayoría de los residuales están alrededor de cero. Estos residuales tampoco demostraron tener distribución normal ($p < 0,0001$). Según el histograma, ningún residuo parece ubicarse por debajo de -2, pero si se observan residuos con valores extremos hacia la derecha, lo que indicaría la presencia de datos con mal ajuste en este modelo (Figura 10).

Figura 10. Histograma de la distribución de los residuales estandarizados de Pearson del modelo de antiinflamatorios.



La Figura 11 muestra un patrón conglomerado de residuales estandarizados de Pearson por encima del rango de -2 a +2, por lo que se trataría de observaciones atípicas. Hay un residual que destaca en la gráfica y es la observación 290 cuyo residual es bastante grande y podría tratarse de un punto influyente en el modelo. Otros residuales grandes son los de las observaciones 209 90 335 101 159. Observando los residuales de deviance parece existir un patrón en la distribución (Figura 12); de nuevo la observación 290 es la que más se aleja de los demás, aunque se aprecia el mismo conglomerado de residuos por encima del corte (+2).

Figura 11. Distribución de los residuales estandarizados de Pearson del modelo de antiinflamatorios según la probabilidad predicha de un resultado positivo.

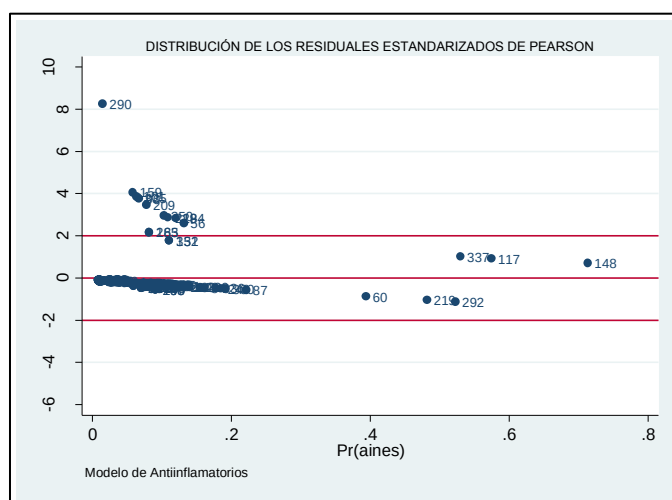
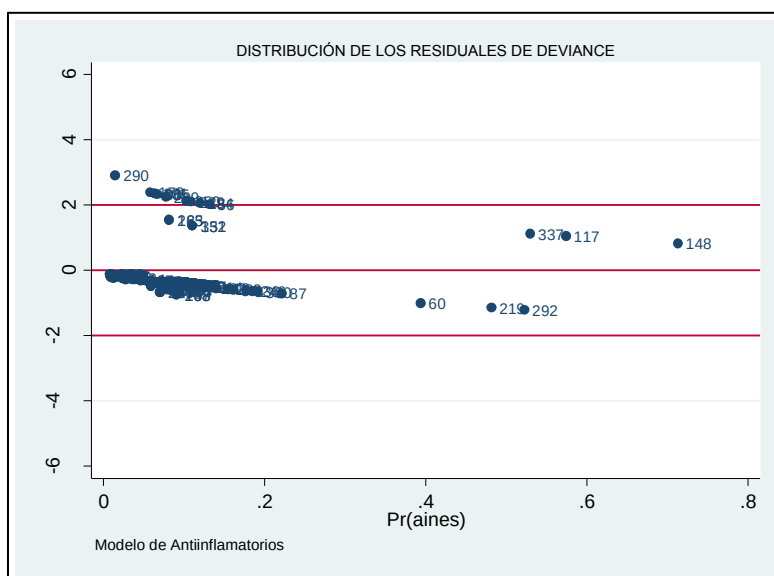


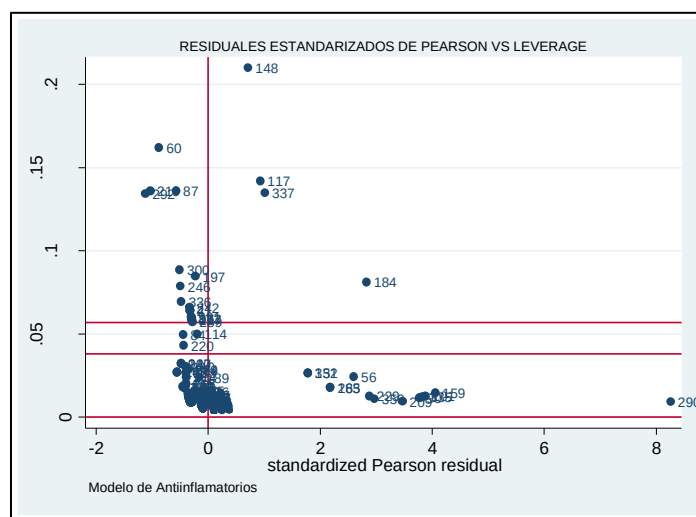
Figura 12. Distribución de los residuales de Deviance del modelo de antiinflamatorios según la probabilidad predicha de un resultado positivo.



8.4.2.1.2.2 Puntos influyentes

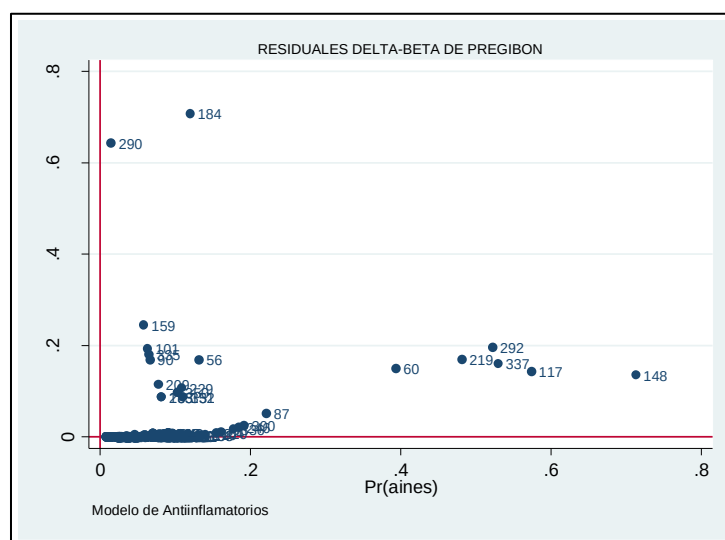
Como se evidencia en la Figura 13, la observación 290 tiene un residuo grande, pero bajo apalancamiento, es decir, es un dato atípico, pero no influyente. Por su parte, la observación 148 presenta un residual pequeño, pero gran apalancamiento, lo que podría significar que es un punto influyente. En este modelo, el promedio del Leverage fue de 0,019, por tanto, se tuvieron en cuenta valores por encima de 0,038 y 0,057 (líneas de referencia horizontal). Como se explicó en el modelo de antibióticos, los puntos en la parte superior del gráfico representan datos de alto apalancamiento.

Figura 13. Residuales de Leverage y estandarizados de Pearson en el análisis de puntos influyentes.



Los residuales delta-beta de Pregibon muestran otro residual que parece sobresalir de los demás y es la observación 184, la cual podría comportarse como un punto influyente (Figura 14).

Figura 14. Residuales Delta-beta de Pregibon en el análisis de puntos influyentes.



Resumiendo, hay varias observaciones con residuos estandarizados de Pearson mayores a 2, pero con bajo apalancamiento, por lo que no se consideran puntos influyentes. Se puede ver el contraste con las observaciones 148 y 184 cuyos residuales de apalancamiento son grandes y sugieren ser puntos influyentes que probar en el modelo. Por su parte la observación 290, tiene un gran residual estandarizado de Pearson, pero

bajo apalancamiento según el Leverage, aunque el delta-beta muestra ser grande (Tabla 14).

Tabla 14. Resumen de los residuales significativos en el modelo de antiinflamatorios

MODELO DE ANTIINFLAMATORIOS						
Id	Estandarizado de Pearson (stdres)	Deviance (dv)	Leverage (hat)	Delta-beta de Pregibon (db)	Expuesto	Anti.
283	2,1799	1,5517	0,0180	0,0871	No	No
165	2,1799	1,5517	0,0180	0,0871	No	Si
56	2,6011	2,0141	0,0242	0,1682	No	Si
184	2,8278	2,0600	0,0812	0,7075	Si	Si
229	2,8806	2,1063	0,0127	0,1067	No	Si
350	2,9676	2,1322	0,0109	0,0977	No	Si
209	3,4685	2,2621	0,0094	0,1144	No	Si
90	3,7693	2,3284	0,0117	0,1688	No	Si
335	3,8175	2,3384	0,0122	0,1800	No	Si
101	3,8704	2,3491	0,0127	0,1930	No	Si
159	4,0573	2,3858	0,0146	0,2449	No	Si
148	0,7133	0,8220	0,2099	0,1352	No	Si
184	2,8278	2,0600	0,0812	0,7075	Si	Si
290	8,2566	2,9077	0,0093	0,6428	Si	Si

Id: identificación, Anti: antiinflamatorio

Se corrieron varios modelos retirando cada una de las observaciones anteriormente señaladas para ver como cambiaban los coeficientes de la regresión; se evidenció que al retirar la observación 290 se obtuvo mejoría del ajuste del modelo, logrando un menor Log likelihood (-41,285515, LR chi2(3): 22,68) y pruebas de bondad de ajuste como la curva ROC que fueron igualmente superiores por una diferencia pequeña con respecto al modelo propuesto. No fue posible realizar la prueba de máxima verosimilitud (lrtest) porque los grados de libertad de cada modelo no fueron comparables, sin embargo, como en el modelo de antibióticos usando el criterio de información de Akaike (AIC), se compararon los modelos con y sin la observación 290; se encontró que el modelo sin la observación 290 presento el menor AIC (modelo con la observación 290= 99,80115, modelo sin la observación 290= 90,57103), lo cual significa que hay mejoría del ajuste sin la observación. El modelo ajustado después del diagnóstico de la regresión omitiendo la observación 290 muestra que la protección que confiere el resultado positivo de la prueba es mayor y continúa siendo estadísticamente significativo (OR: 0,05 IC 95% 0,0065-0,5097). Por su parte la presencia de comorbilidades en este modelo continúa siendo un factor de riesgo significativo, pero con mayor magnitud (OR: 12,03 IC 95% 2,30-62,81).

Tabla 15. Análisis multivariado de factores asociados con la prescripción de antiinflamatorios omitiendo la observación 290 del modelo.

Análisis Multivariado:	Antiinflamatorio			
Variables de Exposición	OR Crudo (IC 95%)	Valor P (Prueba de Wald)	OR Ajustado (IC 95%)	Valor P (Prueba de Wald)
Resultado de la prueba				
Negativa	1	0,011	1	0,01
Positiva	0,14 (0,03-0,64)		0,05 (0,006-0,50)	
Comorbilidades				
No	1	0,02	1	0,003
Si	4,21 (1,25-14,21)		12,03 (2,30-62,81)	
Leucocitos (10 ³ /μL)	1.00 (1.00-1.00)	0.035	1.00 (0.99-1.00)	0.356

9. Discusión

9.1 Hallazgos principales

Este estudio propuso evaluar el efecto de las pruebas de diagnóstico rápido sobre resultados clínicos como la decisión de prescribir antibióticos y antiinflamatorios en pacientes con sospecha clínica de dengue. Se encontró que la frecuencia de prescripción de antibióticos observada en esta investigación (3,03% y 13,94% en sujetos con prueba rápida positiva y negativa, respectivamente) fue menor a la reportada por Andries y colaboradores (2012) (17% en expuestos y 33% en no expuestos) (30). Las penicilinas y cefalosporinas fueron los antibióticos más usados en la cohorte, probablemente por la proporción de pacientes que exhibieron síntomas respiratorios (18%), urinarios (3,33%) y gastrointestinales (28,79%), aunque este estudio no evaluó la pertinencia de la prescripción de antibióticos en los pacientes, pues la escogencia del fármaco adecuado está influenciada por múltiples factores no medidos.

El resultado de la prueba rápida de dengue por sí sola no tuvo ningún efecto sobre la prescripción de antibióticos, pero un resultado positivo si disminuyó la formulación de antibióticos en pacientes hospitalizados (OR: 0,02, IC 95% 0,00-0,84). Esto es relevante ya que el solo hecho de estar hospitalizado se asoció un con mayor uso de antibióticos (OR: 9,76, IC 95% 2,26- 42,07). Estos resultados son concordantes con el estudio de Huits y colaboradores (2017) quienes observaron que a pacientes que se les hicieron pruebas rápidas (NS1/IgM/IgG) tuvieron una frecuencia significativamente menor de uso de antibióticos innecesarios y de admisión inmediata a hospitalización (33). Estos hallazgos podrían sugerir que, aunque la prueba rápida no debería usarse para confirmar o descartar casos, ayuda a tomar decisiones con respecto al manejo de antibióticos en los pacientes hospitalizados. Por otra parte, los pacientes ambulatorios a pesar de tener resultado positivo de la prueba tuvieron mayor riesgo de prescripción de antibióticos; una posible explicación de esta observación es que con más frecuencia tuvieron una impresión diagnóstica diferente de dengue, comparado con los pacientes internados, es decir, que a pesar de tener positiva la prueba, el profesional podría haber pensado en otro

diagnóstico más probable. Otro factor no medido es este estudio podría ser el número de visitas de seguimiento realizadas por el paciente ambulatorio que pudieran influenciar la conducta del médico al indagar sobre nuevos síntomas o la persistencia de ellos, como se menciona en el estudio de Tun y colaboradores (2016), en el cual este factor aumentó la proporción de prescripción de antibióticos (41).

Hubo otros factores que aumentaron la prescripción de antibióticos independiente del resultado de la prueba; la leucocitosis mostró ser un factor de riesgo para el uso de antibióticos, mientras que la leucopenia no tuvo ningún efecto sobre la prescripción. En el estudio de Tun y colaboradores (2016) se encontró igual hallazgo sobre la leucocitosis, pero la leucopenia si mostró efecto protector frente al uso de antibióticos en los modelos ajustados (OR: 0,61 IC 95% 0,38–0,99), es posible que esta diferencia vista en los hallazgos de la leucopenia se deba al tamaño de muestra, pues el estudio mencionado tenía 1884 pacientes reclutados (41). Tener un diagnóstico diferente de dengue en el ingreso aumentó la oportunidad de uso de antibióticos en este estudio (OR: 14,28 IC 95% 2,69-75,70), de manera similar se puede interpretar en el estudio de Robinson y colaboradores (2018) la disminución del riesgo del inicio de antibioticoterapia empírica en los pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedad transmitida por vectores (OR: 0,5 IC 95% 0,4-0,8) (42). La presencia de síntomas urinarios fue el factor más fuertemente asociados con la prescripción de antibióticos (OR: 108,77 IC 95% 15,34-770,95), independiente del resultado de la prueba rápida. Este hallazgo se podría explicar porque, según Martín-Álvarez y colaboradores (2000), el síntoma que mejor orienta la presencia de infección urinaria es la disuria, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 69%, comparado con el cultivo y el estudio del sedimento urinario; aunque los autores mencionan que si bien la sola presencia de disuria no hace el diagnóstico, una infección urinaria no complicada sin disuria es poco probable (43). La capacidad diagnóstica de los signos y síntomas en el diagnóstico diferencial de dengue es un factor clave para la toma de conductas farmacológicas.

La prescripción de antiinflamatorios también fue un evento relativamente poco frecuente en la población de estudio (menor 10%), pero estuvo asociado con el resultado de la prueba rápida. No se encontraron datos de estudios previos en pacientes con sospecha de dengue a quienes se les hubieran prescrito antiinflamatorios en el contexto del resultado de pruebas rápidas, por lo que esta investigación aporta esa información. Hay algunos trabajos que dan cuenta de un uso mayor de este tipo de fármacos en dengue; el trabajo de Tai y colaboradores (2017) observó una frecuencia de prescripción de antiinflamatorios (AINES) de 22% en pacientes con síntomas compatibles con dengue, que tenían pruebas de diagnóstico serológico positivas (PCR y NS1) y antecedente de viaje al extranjero (44). Así mismo, en la publicación de Torres-Roman y colaboradores (2016) se evidenció el uso de aspirina o ibuprofeno en el 83% de los pacientes admitidos por dengue a un hospital en Perú, indicando la falta de adherencia a las recomendaciones de la guía de manejo aceptada por la Organización Mundial de la Salud desde 2010 (45). En este estudio la dipirona fue el antiinflamatorio más usado (3,03%), pero solo en los no expuestos, lo cual puede ser resultado del entrenamiento del personal de salud, en especial porque este medicamento está relacionado con complicaciones hemorrágicas en pacientes con dengue (46). Por otro lado, la prescripción de dipirona solo en los que tuvieron prueba negativa también es preocupante, porque da a entender que con este

resultado se descartó el diagnóstico de dengue, ignorando el hecho de que la prueba tiene variabilidad en su sensibilidad y alguna proporción de pacientes eran en realidad falsos negativos.

De los esteroides hay poca información sobre su frecuencia de prescripción en condiciones rutinarias en dengue. Sin embargo, podría ser que su uso esté relacionado al efecto teórico de reducir la severidad de la respuesta inmune en pacientes con dengue grave, sobre todo cuando hay síndrome de distrés respiratorio y por su potencial efecto de mejorar el conteo plaquetario. A pesar de esto, estudios han demostrado que el uso de estos fármacos no impactan los resultados clínicos de los pacientes, por tanto, aún hay controversia y no son recomendados ampliamente (47–50). En este estudio, el uso de esteroides fue muy escaso y solo observado en los expuestos con una frecuencia de prescripción menor del 1% (Tabla 4). En la publicación de Amâncio y colaboradores (2015) se presentó una frecuencia de uso de esteroides de 14,4%, en pacientes ingresados por dengue grave a unidades de cuidado intensivo en Brasil, sin que haya tenido algún impacto en la mortalidad (51).

Con relación al impacto observado de la prueba rápida en la prescripción de antiinflamatorios se encontró que, en el modelo final ajustado el resultado positivo de la prueba sí mostró un efecto protector (OR: 0,05 IC 95% 0,006-0,50), independiente de las otras covariables incluidas; sin embargo, a pesar de esto se observó que 2 pacientes con prueba rápida positiva tuvieron prescripción de esteroides y AINES. Al revisar las características de estos pacientes se evidenció que uno de ellos tenía antecedentes de artritis reumatoide y tal como muestra el modelo, tener comorbilidades representó aumento del riesgo de prescripción de antiinflamatorios (OR: 12,03 IC 95% 2,30-62,81). El otro paciente correspondió a la observación 290, retirada del modelo final por comportarse como un punto influyente según el diagnóstico de la regresión; esta observación correspondía a un hombre, con prueba rápida positiva, sin comorbilidades, a quien le prescribieron antiinflamatorios. Es importante tener en cuenta que en las pruebas de postestimación se observó pobre ajuste del modelo, lo que sugiere que existen otras variables no medidas en este estudio que expliquen mejor el comportamiento de la prescripción de los antiinflamatorios en el contexto de pacientes con sospecha clínica de dengue a quienes se les realizan pruebas rápidas, como podrían ser las comorbilidades y los síntomas asociados a la infección que incluyen dolor por lo cual podría existir inclinación a la formulación de antiinflamatorios.

9.2 Otros hallazgos

Dentro de las características de los participantes de la cohorte se encontró que la proporción de sexos fue similar entre grupos de exposición. Casi la mitad de los reclutados eran personas jóvenes de entre 16 y 44 años, con baja frecuencia de enfermedades de base, cuyo episodio de enfermedad fue comúnmente manejado en el nivel ambulatorio. Lo anterior es similar a las características epidemiológicas de participantes encontradas en otros estudios en Cali (14), y al hecho de que el dengue es una infección que no distingue sexos, se presenta principalmente en personas jóvenes, sin enfermedades previas y la mayoría requieren atención ambulatoria (52).

En la clasificación clínica se encontró que la frecuencia de dengue con y sin signos de alarma (33,94% y 35,15% respectivamente), fue similar a la reportada por el Instituto Nacional de Salud en su boletín epidemiológico de la semana 28 de 2018, que fue especialmente dedicado a dengue, donde se muestra que la frecuencia de dengue sin signos de alarma estuvo en 30%, con signos de alarma 26% y dengue grave menor al 1% (53), sin embargo, cuando se desglosó según el estado de exposición se encontró que la presencia de dengue con signos de alarma fue significativamente mayor en el grupo de expuestos (45,4% IC 95% 37 – 53%) (5).

Fue llamativo que el 30% de todos los participantes no cumpliera la definición de caso para dengue, pero aun así se les solicitara una prueba rápida (tabla 3); además se observó que al 61,21% de los expuestos se le realizó la prueba antes de los 5 días de inicio de los síntomas, pero solo en el 10% de los elegibles se usaron pruebas rápidas basadas en NS1, lo que significa que a la mayoría de los sujetos les aplicaron pruebas basadas en inmunoglobulinas, las cuales por fisiopatología de la infección se elevan después de 5to día de inicio de síntomas. Esta situación deja interrogantes acerca de ¿qué buscan los profesionales cuando solicitan una prueba rápida en dengue? ¿Conocen la diferencia entre usar pruebas con y sin NS1? Una posibilidad es que quisieran descartar un caso no solo usando el criterio clínico, ó, que se hubieran presentado fallas en la anamnesis acerca de los síntomas del paciente y los días de evolución. En el primer caso, podría no ser adecuado esperar que prueba descarte el caso, dado su variable rendimiento diagnóstico, pero indica la necesidad de tener mejores pruebas diagnósticas disponibles en la práctica. En la revisión de Goncalves y colaboradores (2018) se mencionan las futuras tecnologías diagnósticas en dengue que están en desarrollo; la elaboración de pruebas moleculares simples y portátiles como la amplificación isotérmica de la polimerasa con recombinasa y la amplificación isotérmica mediada por bucle, que podrían estar produciendo resultados en menos de 1 hora e incluso no necesitar energía eléctrica; así mismo, estaría el uso de tiras de papel que detecten productos de ácidos nucleicos del virus. La mejoría de la calidad de pruebas serológicas con el uso de anticuerpos monoclonales de alta afinidad a epítopos específicos en antígenos como el NS1, incluidos en pruebas rápidas, entre otras (54). En el segundo caso, podría ser una oportunidad para revisar la calidad de los datos que se consignan en la historia clínica.

9.3 Fortalezas y debilidades

Algunas limitaciones que se presentaron en la investigación tuvieron que ver con el tamaño de la muestra, pues se calculó con una frecuencia de prescripción relativamente alta (17%) en contraste con lo encontrado en este estudio; los dos eventos fueron mucho menos frecuentes de lo reportado en la literatura, por tanto, la muestra fue insuficiente para lograr mayor precisión de las estimaciones. Derivado de ello, hubo categorías con muy pocas observaciones que limitaron los análisis; por ejemplo, el estrato de edad menor de 15 años no fue adecuadamente representado, por lo que los resultados de este estudio no necesariamente pueden ser aplicados en esas edades, a pesar de que el dengue también afecte a este grupo de edad y se les practiquen pruebas rápidas. El modelo de antiinflamatorios presenta limitaciones en su capacidad de explicar y predecir el comportamiento de la prescripción de AINES y esteroides, por tanto, se deben tomar

con prudencia los resultados encontrados, pues hay una alta variabilidad en los datos que el modelo no pudo explicar. Para el caso de los antibióticos el modelo fue más robusto.

Otras limitaciones tienen que ver con los potenciales sesgos introducidos durante el estudio. Una preocupación con la selección de los participantes fue la exclusión de los considerados no elegibles en el muestreo (Figura 2), porque quedó la incertidumbre de saber si a los sujetos que no tuvieron interpretación de la prueba se les hubieran prescrito o no los medicamentos a estudio. Sin embargo, esta falta de interpretación de la prueba ocurrió en los dos grupos de exposición por igual, en proporciones sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,058$), es decir que dicha incertidumbre se distribuyó por igual en ambos grupos. Por otro lado, esta información es de importancia para la IPS en los procesos de seguimiento de pacientes a quienes se les realiza cualquier tipo de laboratorio.

Dentro de los sesgos de información se incluye la mala clasificación de la exposición, ya que la IPS entregó un solo marco muestral de 20.787 pacientes a quienes en el período de estudio 2012 – 2017 se les realizaron pruebas de diagnóstico rápido en dengue, por lo que se tuvo que separar a los que tenían resultado positivo de los que tenían resultado negativo. En ese proceso hubo errores en la clasificación de pacientes en ambos grupos. Cuando se realizó el muestreo y se inició la recolección de la información, se hizo evidente el error de clasificación, pues algunos pacientes que estaban en la base de expuestos en realidad tenían la prueba negativa y viceversa, es decir, la mala clasificación fue no diferencial. Con el fin de mitigar el impacto de este sesgo, se decidió excluir a los pacientes mal clasificados en ambos grupos y hacer remuestreo por técnica de muestreo aleatorio simple sin reemplazo, con el objetivo de mantener la misma probabilidad de selección de los sujetos de la muestra en cada grupo de exposición hasta completar el tamaño calculado.

El error de clasificación también se observó en la interpretación errónea de la prueba por parte del profesional que atendió al paciente, por ejemplo, se interpretó como resultado positivo la presencia de IgG positiva, con IgM negativa y NS1 negativo, esto motivó a excluir de los análisis a los sujetos con error en la interpretación de la prueba, ya que claramente eso repercutiría en los resultados al adjudicar la ausencia o presencia del evento con una interpretación inadecuada de la exposición. Se aclara que en esta investigación no se buscó indagar sobre la capacidad de la prueba para clasificar bien a los enfermos (sensibilidad) y a los sanos (especificidad), por lo que se asumió el resultado reportado de las pruebas de diagnóstico rápido. Otro sesgo de información que pudo haberse introducido fue el del observador al recoger la información del evento y tener conocimiento de quién estaba expuesto y quien no, pues se podría haber revisado en más detalle la historia clínica de un grupo u otro. Una estrategia utilizada para mitigar este sesgo fue mezclar en una sola lista a los sujetos de ambos grupos con el objetivo de recoger la información de expuestos y no expuestos al mismo tiempo en cada sesión, sin favorecer ningún grupo de manera consciente o inconsciente. Otros posibles sesgos de información en la recolección de las variables se mitigaron realizando una prueba piloto

con el instrumento diseñado para tal fin; con el pilotaje se pudieron identificar imprecisiones en las definiciones de las variables que lograron ser afinadas.

Como principal fortaleza se puede decir que este estudio es innovador en la ciudad de Cali y en el país, pues no se encontró antecedente de la evaluación de la utilidad clínica de las pruebas rápidas en la formulación de antibióticos y antiinflamatorios. Aunque hay otros estudios que evalúan la prescripción de antibióticos en pacientes con dengue, realmente hay escasos estudios que describan el comportamiento epidemiológico de la prescripción de antiinflamatorios en dengue y en el uso de pruebas diagnósticas. Esto es pertinente porque tanto el dengue, como el uso de pruebas rápidas en el país son frecuentes y hasta el momento no había datos de la validación de estas tecnologías en resultados clínicos como la prescripción. La técnica de muestreo puede ser considerada una fortaleza porque permitió reunir el tamaño de muestra calculado, sin afectar la probabilidad de selección y sus consecuencias. Así mismo, la evaluación juiciosa de la confusión, interacción y colinealidad fue importante para evitar el sobreajuste en la modelación. El sistema de modelación con el método backward usando regresión logística, permitió evaluar cada variable escogida en el bivariado y su influencia en el modelo, con lo cual se cumplió con el principio de parsimonia para ambos eventos.

Otra fortaleza que tiene este estudio es que genera nuevos interrogantes para continuar la investigación en evaluación de tecnologías diagnosticas usadas en dengue e infecciones por otros flavivirus que tienen importancia en salud pública para el país.

9.4 Implicaciones de los resultados en clínica y salud pública

El impacto que demostraron las pruebas rápidas sobre la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios en este estudio es un hallazgo útil para las instituciones prestadoras de servicios y los profesionales de la salud, porque ayuda a entender algunos factores que condicionan el uso de estos fármacos en la atención de pacientes con episodio de dengue, como lo son la leucocitosis y la presencia de síntomas urinarios que cambian completamente la conducta a favor del uso de los antibióticos, o la presencia de comorbilidades que aumenta la probabilidad de uso de antiinflamatorios, independiente del resultado de la prueba.

Así mismo, quienes realizan los procesos de auditoria en las instituciones de salud les son útiles estos hallazgos, sobre todo en el caso de los antibióticos cuyo impacto fue evidenciado en los pacientes internados, ya que el uso de estos fármacos puede alargar la estancia hospitalaria debido a su posología y forma de administración, de manera que, si el resultado positivo de la prueba disminuye su uso, podría impactar en algo la calidad y los costos de atención.

También se puede concluir que el resultado de la prueba influye en alguna medida la adherencia de los médicos a las recomendaciones de la guía de manejo en dengue, por tanto, podrían ser un factor que los auditores tuvieran en cuenta en el análisis de historias clínicas.

Para los profesionales que trabajan en salud pública y epidemiología estos resultados son un insumo que sirve en el análisis de casos en comités de vigilancia epidemiológica del evento y comités de infecciones, pues ayudaría a determinar procesos de calidad de la atención en el análisis de las demoras y la ruta de vida.

Abre nuevas brechas de investigación en clínica y salud pública sobre la validación de pruebas diagnósticas rápidas y su capacidad para impactar la atención clínica de los pacientes, así como su posible influencia en la vigilancia epidemiológica del evento.

9.5 Estudios futuros

La evaluación de resultados clínicos como la prescripción de fármacos son un insumo importante en el avance del desarrollo de pruebas diagnósticas en dengue que debe seguir en investigación. En este estudio se encontró que el modelo propuesto para antiinflamatorios tuvo un ajuste pobre, por lo que en el futuro se podría ampliar la muestra usando el mismo diseño teniendo en cuenta la frecuencia de prescripción documentada, para entender mejor el comportamiento de esta variable y sus factores asociados. Algunas de esas covariables que podrían explorarse mejor son las comorbilidades y así como el papel que juegan los signos y síntomas en la probabilidad de uso de antiinflamatorios, dado que muchos de ellos incluyen dolor (artralgias, mialgias, cefalea, etc.) lo que podría inclinar al médico a prescribir este tipo de medicamentos.

Así también, se podría cambiar la estrategia de muestreo para incluir más participantes de edades menores de 15 años, como lo es el muestreo estratificado, con el objetivo de que esta categoría quede mejor representada en futuros estudios, o realizar un estudio conducido solo con población pediátrica.

Nuevos resultados que considerar en estudios posteriores podrían ser la evaluación de otros desenlaces clínicos, como el impacto de las pruebas rápidas en el pronóstico de los pacientes mediante un diseño prospectivo, en el cual además se midan, la calidad de la atención, uso de otros fármacos, estancia hospitalaria, impacto económico de su uso y la predicción de potenciales complicaciones en los pacientes. Esto podría ser factible de realizar en más centros de atención de ciudades donde el dengue también es una infección de interés.

Otros diseños posibles que podrían aplicarse a la evaluación de pruebas diagnósticas podrían ser el de casos y controles para caracterizar mejor las posibles exposiciones que influyen la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios. Así mismo, incluir la medición de impacto de las pruebas en la decisión de diagnóstico para conocer las posibles diferencias entre la probabilidad pre y posprueba, mediante estudios prospectivos, en los que además se pudiera discriminar el tipo de prueba usada, ya fuera NS1 o su combinación con las inmunoglobulinas.

10. Conclusiones

- La prescripción de antibióticos y antiinflamatorios fueron eventos poco frecuentes (<10%) en el contexto de pacientes que consultaron por síntomas relacionados con dengue en una IPS de Cali. Esto es positivo pues al parecer el personal médico de la institución de donde se tomaron los datos tienen conocimiento que el uso de estos medicamentos no es recomendado en el manejo del dengue, a menos que haya razones clínicas que justifiquen su uso.
- Luego del ajuste multivariado las pruebas de diagnóstico rápido en dengue no mostraron impactar la prescripción de antibióticos por sí solas, pero hubo reducción de la prescripción de antibióticos cuando el paciente estaba internado y la prueba era positiva.
- Otros factores que aumentaron la probabilidad de prescripción de antibióticos fueron: el servicio de atención del paciente, un diagnóstico de ingreso diferente de dengue, la presencia de síntomas urinarios y leucocitosis.
- Luego del ajuste multivariado las pruebas de diagnóstico rápido en dengue redujeron la prescripción de antiinflamatorios. Sin embargo, el ajuste del modelo sugiere que debe haber otras variables no medidas en este estudio que expliquen mejor el comportamiento de la prescripción.
- La presencia de comorbilidades fue otro factor que afectó la prescripción de antiinflamatorios, aumentando su frecuencia de uso.
- Si bien las pruebas rápidas no deben usarse para descartar casos, los datos sugieren que sus resultados influyen la conducta médica, de manera que continúa la necesidad del desarrollo de tecnologías diagnósticas en dengue que demuestren mejor desempeño.
- Es necesario continuar con la evaluación de tecnologías diagnósticas como las pruebas rápidas en dengue y explorar en el futuro si también impactan otros aspectos como el pronóstico de los pacientes, costo-efectividad, entre otros.
- Es de resaltar como una fortaleza de la IPS donde se realizó la investigación, la baja prescripción que se encontró de los medicamentos de interés en los pacientes expuestos, pues parece que hay claridad en el manejo de estos fármacos, sin embargo, se podría complementar con evaluación de adherencia a la guía de manejo de dengue y auditoría de historias clínicas para conocer la pertinencia de la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios en los pacientes que consultan por sospecha de dengue.

11. Bibliografía

1. Gyawali N, Bradbury RS, Taylor-Robinson AW. The epidemiology of dengue infection: Harnessing past experience and current knowledge to support implementation of future control strategies. *J Vector Borne Dis* [Internet]. 2016;53(4):293–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28035105>
2. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue [Internet]. Guía para la atención clínica integral del paciente con Dengue. 2010. p. 45. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue.pdf>
3. Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017;11(1):e0005224. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005224>
4. Bello S, Díaz E, Malagón-Rojas J, Romero M, Salazar V. Medición del impacto económico del dengue en Colombia: una aproximación a los costos médicos directos en el periodo 2000-2010. *Rev Biomédica*. 2011;31:36.
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. Vol. Octubre 14, Semana epidemiológica 42. 2018.
6. World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Tropical Diseases (TDR). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. *Prev Control* [Internet]. 2009;147. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
7. Lukman N, Salim G, Kosasih H, Susanto NH, Parwati I, Fitri S, et al. Comparison of the Hemagglutination Inhibit Lukman, N., Salim, G., Kosasih, H., Susanto, N. H., Parwati, I., Fitri, S., ... Williams, M. (2016). Comparison of the Hemagglutination Inhibition Test and IgG ELISA in Categorizing Primary and Secondary Dengue Infe. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5–9.
8. Aralí Martínez-Vega R, Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. *Rev Med Chil* [Internet]. 2013;134(9):1153–60. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000900010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Cordeiro MT. Laboratory diagnosis for dengue. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012;54(SUPPL.18):10–2.
10. Nisalak A. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46:55–76.
11. Ayukekbong JA, Oyero OG, Nnukwu SE, Mesumbe HN, Fobisong CN. Value of routine dengue diagnosis in endemic countries. *World J Virol* [Internet]. 2017;6(1):9. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v6/i1/9.htm>
12. Zhang B, Salieb-Beugelaar GB, Nigo MM, Weidmann M, Hunziker P. Diagnosing dengue virus infection: Rapid tests and the role of micro/nanotechnologies [Internet]. Vol. 11, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. Elsevier Inc.; 2015. p. 1745–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2015.05.009>
13. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Dengue [Internet]. 2014. p. 1–24. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos SIVIGILA/PRO Dengue.pdf>
14. Osorio L, Uribe M, Ardila GI, Orejuela Y, Velasco M, Bonelo A, et al. The use of rapid dengue diagnostic tests in a routine clinical setting in a dengue-endemic area of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):510–6.

15. Van den Bruel A, Cleemput I, Aertgeerts B, Ramaekers D, Buntinx F. The evaluation of diagnostic tests: evidence on technical and diagnostic accuracy, impact on patient outcome and cost-effectiveness is needed. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(11):1116–22.
16. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PMM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ* [Internet]. 2012;344(feb21 1):e686–e686. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e686>
17. Nedjadi T, El-Kafrawy S, Sohrab SS, Desprès P, Damanhour G, Azhar E. Tackling dengue fever: Current status and challenges. *Viol J* [Internet]. 2015;12(1):212. Available from: <http://www.virologyj.com/content/12/1/212>
18. 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.
19. Lim SP, Wang QY, Noble CG, Chen YL, Dong H, Zou B, et al. Ten years of dengue drug discovery: Progress and prospects. *Antiviral Res* [Internet]. 2013;100(2):500–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.013>
20. Carabali M, Lim JK, Velez DC, Trujillo A, Egurrola J, Lee KS, et al. Dengue virus serologic prevalence and seroconversion rates in children and adults in Medellin, Colombia: implications for vaccine introduction. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;58:27–36. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971217300632%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284914>
21. Domingo C, Alves MJ, de Ory F, Teichmann A, Schmitz H, Müller R, et al. International external quality control assessment for the serological diagnosis of dengue infections. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15(1):167. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/167%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25886961%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4392463>
22. World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Tropical Diseases (TDR). Handbook for clinical management of dengue [Internet]. Geneva: WHO. 2012. p. 114. Available from: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Handbook+for+CliniCal+Management+of+dengue#1%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Handbook+for+cli
23. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, Villar LA, Parra B, Dengue P, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Viol J* [Internet]. 2010;7(1):361. Available from: <http://www.virologyj.com/content/7/1/361>
24. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
25. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of Commercially Available Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus NS1 Antigen and Anti- Dengue Virus IgM Antibody. 2014;8(10).
26. Ahmed NH, Broor S. Comparison of NS1 antigen detection ELISA , real time RT-PCR and virus isolation for rapid diagnosis of dengue infection in acute phase. 2014;(September):194–9.
27. De Paula SO, Fonseca BAL da. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Brazilian J Infect Dis*. 2004;8(6):390–8.
28. Vongsouvath M, Phommasone K, Sengvilaipaseuth O. Using Rapid Diagnostic

- Tests as a Source of Viral RNA for Dengue Serotyping by RT-PCR - A Novel Epidemiological Tool. 2016;1–15.
29. Hasan Z, Razzak S, Farhan M, Rahim M, Islam N, Samreen A, et al. Increasing usage of rapid diagnostics for dengue virus detection in pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(4):548–51.
 30. 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).
 31. Phuong HL, Nga TTT, Giao PT, Hung LQ, Binh TQ, Nam N V, et al. Randomised primary health center based interventions to improve the diagnosis and treatment of undifferentiated fever and dengue in Vietnam. 2010;
 32. Mayer JK, Freeman K, Baird RW. Introduction of a rapid diagnostic dengue NS1 antigen–IgM/IgG combination assay associated with a reduced inpatient length of stay. *Pathology [Internet]*. 2017 Apr 1 [cited 2018 Oct 30];49(3):329–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/bd.univalle.edu.co/science/article/pii/S0031302516402722>
 33. Huits R, Soentjens P, Maniewski-Kelner U, Theunissen C, Van Den Broucke S, Florence E, et al. Clinical utility of the nonstructural 1 antigen rapid diagnostic test in the management of dengue in returning travelers with fever. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):1–6.
 34. Ledley R, Lusted L. Reasoning Foundations of Medical Diagnosis. *J Chem Inf Model*. 1959;53(3366):1689–99.
 35. Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *Can Med Assoc J*. 1986;134(6):587–94.
 36. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ [Internet]*. 2002;324(7336):539–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1122451/pdf/539.pdf>
 37. Alcaldia de Santiago de Cali. Datos de Cali y el Valle del Cauca [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 8]. Available from: http://www.cali.gov.co/publicaciones/227/datos_de_cali_y_el_valle_del_cauca/
 38. Szklo M, Nieto J. *Epidemiology: beyond the basics*. Sefunda Ed. Jones and Bartlett Publishers, editor. 2007.
 39. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression (2nd ed.)*. Vol. 44, Technometrics. 2002.
 40. Martinez D, Albin J, Cabaleiro J, Pena T, Rivera F, Blanco V. El Criterio de Información de Akaike en la Obtención de Modelos Estadísticos de Rendimiento. 2009;(January 2017).
 41. Tun ZM, Moorthy M, Linster M, Su YCF, Coker RJ, Ooi EE, et al. Patterns of medication use and factors associated with antibiotic use among adult fever patients at Singapore primary care clinics. *Antimicrob Resist Infect Control [Internet]*. 2016 [cited 2018 Nov 14];5:47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904748>
 42. Robinson ML, Kadam D, Kagal A, Khadse S, Kinikar A, Valvi C, et al. Antibiotic Utilization and the Role of Suspected and Diagnosed Mosquito-borne Illness among Adults and Children with Acute Febrile Illness in Pune, India. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2018 May 2 [cited 2018 Nov 14];66(10):1602–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/66/10/1602/4689170>
 43. Martín Alvarez R, Martín Fernández J, Lobón Agúndez C, Hernando López T,

- Crespo Garzón AE, Sabugal Rodelgo G. ¿Es útil la disuria para el diagnóstico de la infección del tracto urinario? *Aten Primaria* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2018 Nov 15];26(8):550–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656700787208>
44. Tai AYC, McGuinness SL, Robosa R, Turner D, Huang GKL, Leder K, et al. Management of dengue in Australian travellers: A retrospective multicentre analysis. *Med J Aust*. 2017;206(7):1–6.
 45. Torres-Roman JS, Díaz-Vélez C, Bazalar-Palacios J, Helguero-Santin LM. Hospital management in patients with Dengue: what challenges do we face in Latin America? *Infez Med*. 2016;24(4):359–60.
 46. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LÁ, Martínez-Vega RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:593–7.
 47. Shashidhara KC, Sudharshan Murthy KA, Basavana Gowdappa H, Bhograj A. Effect of high dose of steroid on plateletcount in acute stage of dengue fever with thrombocytopenia. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(7):1397–400.
 48. Nguyen THT, Nguyen THQ, Vu TT, Farrar J, Hoang TL, Dong THT, et al. Corticosteroids for Dengue – Why Don't They Work? *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Dec 12;7(12):e2592. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002592>
 49. S. R, C. R, S. M. Corticosteroids in the treatment of dengue shock syndrome. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2014;7:137–43. Available from: <http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=20161%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014366145>
 50. Bandara SMR, Herath HMMTB. Effectiveness of corticosteroid in the treatment of dengue – A systemic review. *Heliyon* [Internet]. 2018;4(9):e00816. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00816>
 51. Amâncio FF, Heringer TP, De Oliveira CDCHB, Fassy LB, De Carvalho FB, Oliveira DP, et al. Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil. *PLoS One*. 2015;10(6):1–16.
 52. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):712–23.
 53. Salud IN de. *Semana epidemiológica* 28. 2018;1–29.
 54. Goncalves A, Peeling RW, Chu MC, Gubler DJ, De Silva AM, Harris E, et al. Innovative and New Approaches to Laboratory Diagnosis of Zika and Dengue: A Meeting Report. *J Infect Dis*. 2018;217(7):1060–8.

12. Anexos

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

IMPACTO DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO SOBRE LOS PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE DENGUE EN UNA INSTITUCIÓN PRESTADORA DE SERVICIOS DE SALUD DE CALI, AÑOS 2012 -2017.**1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN:**

ACCESO HC

FECHA REVISION HC

PACIENTE CON PRUEBA RAPIDA IGM Y/O NS1 POSITIVO☐ NO (No expuesto) ☐ SI (Expuesto)**FECHA RESULTADO DE LA PRUEBA RÁPIDA****NO. DE IDENTIFICACIÓN****SEXO DEL PARTICIPANTE**☐ MUJER ☐ HOMBRE**EDAD**

UNIDAD DE MEDIDA

IPS DE CONSULTA☐ ALAMEDA ☐ CIUDELA ☐ PASOANCHO ☐ TORRES ☐ AMIGA
☐ CALIPSO ☐ SAN NICOLAS ☐ EL MORICHAL ☐ TEQUENDAMA ☐ OTRA**2. DATOS DE LA ATENCIÓN****FECHA DE CONSULTA****FECHA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS****DIAS DE EVOLUCIÓN****COMORBILIDADES**☐ NO ☐ SI

ANTECEDENTES QUE PUEDAN INFLUIR LA PROBABILIDAD DEL USO DE ATB/AINES/ESTEROIDES:

SERVICIO EN EL QUE SE MANEJO EL PACIENTE☐ AMBULATORIO ☐ HOSPITALIZACIÓN ☐ UCI

¿HUBO INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA?

3. DEFINICIÓN DE CASO

DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA: Enfermedad febril aguda (<7 días) en la que se observan dos o más de las siguientes manifestaciones:

FIEBRE

☐ NO ☐ SI

CEFALEA

☐ NO ☐ SI

DOLOR RETROOCULAR

☐ NO ☐ SI

MIALGIAS

☐ NO ☐ SI

ARTRALGIAS

☐ NO ☐ SI

ERUPCIÓN O RASH

☐ NO ☐ SI

DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA: Paciente que cumple con la anterior definición y además presenta cualquiera de los siguientes signos de alarma:

DOLOR ABDOMINAL

☐ NO ☐ SI

VÓMITO

☐ NO ☐ SI

DIARREA

☐ NO ☐ SI

SOMNOLESCIA/IRRITABILIDAD

☐ NO ☐ SI

HIPOTENSIÓN

☐ NO ☐ SI

HEPATOMEGALIA

☐ NO ☐ SI

HEMORRAGIAS

☐ NO ☐ SI

HIPOTERMIA

☐ NO ☐ SI

HEMOCONCENTRACIÓN

☐ NO ☐ SI

PLAQUETAS < 100000

☐ NO ☐ SI

ASCITIS/DERRAMES

☐ NO ☐ SI

DENGUE GRAVE: Paciente procedente de área endémica que Cumple con cualquiera de las manifestaciones graves de dengue que se mencionan a continuación:

EXTRAVASACIÓN

☐ NO ☐ SI

SHOCK

☐ NO ☐ SI

DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

☐ NO ☐ SI

LABORATORIOS:

Pruebas de laboratorio tomadas previo o en simultáneo con la prueba rápida.

LEUCOCITOS ($10^3/\mu\text{L}$)

PLAQUETAS ($\text{K}/\mu\text{L}$)

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL DENGUE

☐ DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA

☐ DENGUE GRAVE

☐ DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA

☐ NO CUMPLE DEFINICIÓN DE CASO

4. OTROS SIGNOS Y SÍNTOMAS ORIENTADORES**SIGNOS Y/O SÍNTOMAS RESPIRATORIOS**
☐ NO ☐ SI

Rinorrea, odinofagia, tos, dificultad para respirar (disnea), estertores, roncus, sibilancias a la auscultación pulmonar.

SIGNOS Y/O SÍNTOMAS GASTROENTÉRICOS
☐ NO ☐ SI

Dolor abdominal, vómito, diarrea, ictericia.

SIGNOS Y/O SÍNTOMAS URINARIOS
☐ NO ☐ SI

Disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, dolor en hipogastrio.

5. DIAGNÓSTICO**DIAGNOSTICO CIE-10 DE INGRESO PRINCIPAL**

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES (por grupo de CIE-10)

- ☐ Enfermedades infecciosas intestinales A01 – A09
☐ Zoonosis bacterianas A20 - A28
☐ Enfermedades debidas a protozoarios B50- B64
☐ Fiebres trasmitidas por artrópodos A90 - A99
☐ Síndromes que involucran el sistema digestivo y el abdomen R10 - R19
☐ Infecciones agudas respiratorias J00 - J22
☐ Enfermedades del sistema urinario N30 -N39
☐ Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central G00 - G09
☐ Otras
☐ Ninguno

Escoger un diagnostico diferencial que pudo influir la prescripción de ATB / AINES / ESTEROIDES

¿CUÁL?

6. TRATAMIENTO (EVENTO)

Registro de prescripción de Antibioticos y AINES y/o Esteroides durante el episodio de Dengue después del reporte del resultado de la prueba diagnóstica rapida:

PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS
☐ NO ☐ SI
PRESCRIPCIÓN ANTIINFLAMATORIOS
☐ NO ☐ SI
TIPO DE ANTIBIÓTICO

- ☐ PENICILINA
☐ CEFALOSPORINA
☐ AMINOGLUCOSIDO
☐ MACROLIDO
☐ FLUOROQUINOLONA
☐ SULFAS
☐ OTRO
☐ NINGUNO

TIPO DE ANTIINFLAMATORIO

- ☐ ASPIRINA
☐ IBUPROFENO/NAPROXENO
☐ DIPIRONA
☐ DEXAMETASONA/BETAMETASONA/HIDROCORTISONA
☐ DICLOFENACO
☐ OTRO
☐ NINGUNO

ACTA DE APROBACIÓN N° 006

Proyecto: "IMPACTO DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO SOBRE LOS PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE DENGUE, EN UNA INSTITUCIÓN PRESTADORA DE SERVICIOS DE SALUD DE CALI, AÑOS 2012 - 2017"

Sometido por: LYDA OSORIO / MARIA ELENA TELLO CAJIAO

Código Interno: **032 - 018** Fecha en que fue sometido: **20** **03** **2018**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

- | | |
|---|---|
| ☒ Resumen del proyecto | ☒ Protocolo de investigación |
| ☒ Formato de consentimiento informado | ☒ Instrumento de recolección de datos |
| ☐ Folleto del investigador (si aplica) | ☒ Cartas de las instituciones participantes |
| ☐ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) | |

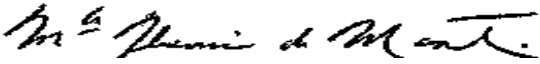
2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo:**

☐ SIN RIESGO ☒ RIESGO MÍNIMO ☐ RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

4. Que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.
6. Este proyecto será **revisado nuevamente** en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
7. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
- Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
8. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
- Lesiones a sujetos humanos.

- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
9. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de **1 año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
10. El **investigador principal deberá** informar al Comité:
- a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente (Anexo 1).
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - e. cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:  Fecha: 19 03 2018

Nombre: **MARIA FLORENCIA VELASCO DE MARTINEZ**

Capacidad representativa: **PRESIDENTA** Teléfono: 5185677

CERTIFICACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE

Por medio de la presente, certifico que la Facultad de Salud de la Universidad del Valle aprueba el proyecto arriba mencionado y respeta los principios, políticas y procedimientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la reglamentación vigente en investigación de la Universidad del Valle.

Firma:  Fecha: 19 03 2018

Nombre: **ADALBERTO SÁNCHEZ G.**

Capacidad representativa: **VICEDECANO DE LA FACULTAD DE SALUD** Teléfono: 5185680

Santiago de Cali, 22 de marzo de 2018

CD-022865-S010010105

Doctora
MARIA ELENA TELLO
Maestria Epidemiologia Salud Pública
UNIVERSIDAD DEL VALLE
Calle 4 B # 36 - 00
Santiago de Cali

Asunto: CONCEPTO CEI

En la reunión del Comité de ética en investigación de Comfandi del 06 de Marzo de 2018, sobre la solicitud presentada por el proyecto "Impacto de pruebas de diagnóstico rápido sobre los patrones de prescripción de medicamentos en pacientes con sospecha clínica de dengue en una institución prestadora de servicios de salud de Cali, año 2012", para ampliación del período de estudio, el Comité conceptuó que:

El período de estudio considerado inicialmente en el proyecto, que es 2012, no contiene el número de pacientes necesarios para cubrir la muestra, por lo cual requieren ampliar ese período de estudio. Dados los requerimientos para cumplir con los objetivos del mismo, el CEI aprueba la enmienda para la ampliación del período de estudio entre 2012 y 2017.

Cordialmente,



MARTHA LUCIA RAMOS
Gerente Evaluación Gestión Salud

c.c.: Epidemióloga Investigadora - (Constanza Collazos Vidal)

Copia a: UNIVERSIDAD DEL VALLE - MARIA ELENA TELLO

Elizabeth Arbelaez Prado

Anexo 4. Salida de la regresión logística del modelo de antibióticos luego de retirar la observación 58.

Logistic regression	Number of obs	=	323
	LR chi2(13)	=	86.47
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -44.741089	Pseudo R2	=	0.4914

	atb	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	_Iexpuesto_1	1.179061	1.017431	0.19	0.849	.2172805	6.39811
	_Iservil_1	9.818946	7.493213	2.99	0.003	2.200293	43.81767
	_IexpXser_1_1	.02842	.0493934	-2.05	0.040	.0009424	.8570261
	_Iclas2_1	1.592801	1.4848	0.50	0.618	.2562573	9.900261
	_Iclas2_3	4.303612	3.738776	1.68	0.093	.78406	23.62202
	_Icat_leuco_1	.2521732	.2150345	-1.62	0.106	.0474087	1.341344
	_Icat_leuco_2	10.03556	7.270928	3.18	0.001	2.425672	41.51941
	uritarios	118.1103	119.7637	4.71	0.000	16.18714	861.7971
	cie10_cat	15.21141	13.29979	3.11	0.002	2.741186	84.41122
	_Iañol_1	6.93e+08	2.79e+12	0.01	0.996	0	.
	_Iañol_2	9.81e+07	3.95e+11	0.00	0.996	0	.
	_Iañol_3	8.71e+07	3.51e+11	0.00	0.996	0	.
	_Iañol_4	3.46e+08	1.39e+12	0.00	0.996	0	.
	_cons	9.54e-12	3.85e-08	-0.01	0.995	0	.