



Fecha de presentación del Informe: Día Mes Año

Datos generales del Proyecto

Código del proyecto: 1685			
Título del proyecto: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO DE LA VALIDEZ E IMPACTO DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA DENGUE EN SUJETOS CON SINDROME FEBRIL EN EL VALLE DEL CAUCA			
Facultad o Instituto Académico: SALUD			
Departamento o Escuela: ESCUELA DE SALUD PUBLICA			
Grupo (s) de investigación: GESP / VIREM			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	BEATRIZ PARRA (E) ✓	10h/S	10h/S
	LYDA OSORIO ✓	10h/S	10h/S
Coinvestigadores	ANILZA BONELO ✓	10h/S	10h/S
	MARGARITA VELAZCO ✓	1h/S	1h/S
	GLORIA INES ARDILA ✓	1h/S	1h/S
Otros participantes			

1. Resumen ejecutivo:

Se espera que describa el proyecto, planteamiento del problema, objetivos, metodología, principales resultados obtenidos y las conclusiones. La extensión debe ser de máximo de 500 palabras (en español y en inglés).

El diagnóstico de dengue se hace difícil debido a que los signos y síntomas de dengue son similares a otras enfermedades prevalentes en las mismas zonas geográficas. Las pruebas rápidas de diagnóstico de dengue que detectan simultáneamente la presencia de anticuerpos (IgM e IgG) específicos para dengue y el antígeno viral NS1 tienen un buen desempeño bajo

¹ Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.

condiciones ideales y podrían ser útiles para facilitar el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de dengue. Antes de recomendar su implementación, se requiere evaluar su desempeño e impacto bajo condiciones reales de la rutina en los servicios de salud. El presente estudio comparó la sensibilidad, especificidad e impacto de dos pruebas rápidas de diagnóstico de dengue en sujetos con sospecha clínica de dengue que consultaron en el Valle del Cauca entre febrero y diciembre de 2012. Los sueros de sujetos a quienes el médico tratante solicitó prueba diagnóstica de dengue fueron procesados aleatoriamente por una de las dos pruebas: IgM/IgG o NS1/IgM/IgG. Se determinó la sensibilidad y especificidad de cada prueba con relación a un algoritmo diagnóstico con pruebas de oro. El impacto se evaluó en términos de adherencia a la guía de manejo, uso de antibióticos y solicitud de paraclínicos.

Se incluyeron un total de 728 sujetos pero se descartaron datos de 19 por duplicados, error en aleatorización o sin dato quedando una muestra final de 709 sujetos. La solicitud de una prueba diagnóstica de dengue varió en el tiempo y se asoció con el nivel de atención y la gravedad de la enfermedad. Con las pruebas de oro se identificaron un total de 111 (16%) casos confirmados de dengue, 156 dengue probable y 431 descartados. El componente NS1 de la prueba rápida detectó la mitad de los sujetos con dengue confirmado pero solo el 20,5% de quienes tuvieron NS1 o IgM positivos por ELISA. La adición de IgM al NS1 mejoró la sensibilidad a 73,5% para sujetos con dengue confirmado y a 54,3% en quienes tuvieron ELISA positivo. El componente IgM por si solo detectó el 35,6% de los casos confirmados, el 37,1% de los casos con ELISA positivo y el 61,7% de los casos probables y confirmados juntos. Las especificidades en todos los análisis fueron superiores al 90%. El 89,2% de las muestras con clasificación final dengue fueron infecciones secundarias (IgG positiva), el 86,4% identificadas como serotipo DENV2 y el 5% casos graves por lo cual no fue posible explorar el efecto de IgG, serotipo ni gravedad en el desempeño de las pruebas rápidas

En conclusión, las pruebas rápidas de diagnóstico de dengue están siendo usadas en la rutina tanto para confirmar como para descartar dengue. La alta especificidad de las pruebas apoya su uso para confirmar pero la baja sensibilidad de las pruebas rápidas NS1/IgM/IgG e IgM/IgG no avalan su uso para descartar casos de dengue ni como prueba de tamización. Se sugiere mejorar la sensibilidad de las pruebas rápidas actualmente disponibles y evaluar su uso en

conjunto con algoritmos de diagnóstico clínico en estudios futuros.

Abstract

The diagnosis of dengue is difficult because the signs and symptoms of dengue are similar to other diseases prevalent in the same geographical areas. Rapid diagnostic tests that detect simultaneously dengue antibodies (IgM and IgG) specific for dengue virus and NS1 antigen perform well under ideal conditions and may be useful to help diagnose patients with suspected dengue. Before recommending their implementation, it is necessary to evaluate their performance and impact under real conditions in health services. This study compared the sensitivity, specificity and impact of two rapid diagnostic tests for dengue in patients with clinically suspected dengue who attended health services in Valle del Cauca between February and December 2012. The sera of subjects to whom the physician requested a diagnostic dengue test were processed randomly by one of two tests: IgM/IgG or NS1/IgM/IgG. The sensitivity and specificity of each test relative to a diagnostic algorithm with gold standard tests were determined. The impact was assessed in terms of adherence to the guidance of management, use of antibiotics and additional laboratory tests.

A total of 728 subjects were enrolled but 19 were discarded due to duplicates, aleatorization error or no data available leaving a final sample of 709 subjects. The use of a diagnostic test for dengue varied in time and was associated with the level of care and severity of the disease. With the gold standard tests a total of 111 (16%) confirmed dengue, 156 probable and 431 non-dengue cases were identified. The NS1 component of the rapid test detected half of the patients with confirmed dengue but only 20.5% of those who had NS1 and IgM positive by ELISA. The addition of the NS1 to IgM improved the sensitivity to 73.5% for patients with confirmed dengue and to 54.3% in those who had positive ELISA. The IgM component alone detected 35.6% of the confirmed cases, 37.1% of cases with positive ELISA and 61.7% of probable and confirmed cases together. The specificities in all analyzes were above 90%. 89.2% of samples with final diagnosis of dengue were secondary infections (IgG positive), 86.4% identified as serotype DENV2 and 5% serious cases so it was not possible to explore the effect of IgG, serotype or severity of diseases in the performance of rapid tests

In conclusion, rapid diagnostic tests for dengue are being used in routine to both to confirm and

to rule out dengue. The high specificity of the tests supports their use to confirm but the low sensitivity of rapid tests NS1 / IgM / IgG and IgM / IgG does not support their use to rule out cases of dengue or for screening purposes. It is suggested to improve the sensitivity of rapid tests currently available and assess their use in conjunction with clinical diagnostic algorithms in future studies.

2. Síntesis del proyecto:

En una extensión máxima de 5 páginas, se debe mostrar el cumplimiento de los objetivos del proyecto y debe incluir:

1. Tema: DENGUE

2. Objetivos:

2.1. General:

Identificar si existen diferencias en la validez e impacto clínico de pruebas diagnósticas rápidas (RDT) de detección de anticuerpos IgM/IgG y de detección simultánea de NS1/IgM/IgG en sujetos con sospecha clínica de dengue en una institución prestadora de servicios de salud en el Valle del Cauca

2.2. Específicos:

2.2.1. Determinar diferencias en la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad de las pruebas IgM/IgG y NS1/IgM/IgG en sujetos con sospecha clínica de dengue que son atendidos en instituciones de primer, segundo y tercer grado de complejidad de una institución prestadora de servicios de salud en el Valle del Cauca

2.2.2. Describir el efecto del tiempo de evolución de síntomas, tipo de infección (primaria y secundaria), serotipo viral y gravedad de la infección en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas IgM/IgG y NS1/IgM/IgG.

2.2.3. Establecer si existen diferencias en el cumplimiento del protocolo de manejo, la solicitud de otras pruebas de laboratorio, la frecuencia de hospitalización y re-consulta, estancia hospitalaria y la prescripción de medicamentos en sujetos con sospecha clínica de

dengue que fueron evaluados por las pruebas IgM/IgG o NS1/IgM/IgG o en quienes no se solicitaron pruebas diagnósticas de dengue en una entidad prestadora de servicios de salud en el Valle del Cauca

3. Metodología

3.1. Diseño, población y muestra del estudio:

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado para evaluación de pruebas diagnósticas en sujetos a quienes se les solicitó una prueba diagnóstica para dengue en 14 Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPSS) de la caja de compensación COMFANDI en el Valle del Cauca. Las muestras de sangre se aleatorizaron a través de sobres opacos sellados para ser procesadas por una de las dos pruebas de estudio en el Laboratorio clínico de COMFANDI. Todas las muestras fueron evaluadas con el estándar de oro de forma independiente, pareada y en forma enmascarada. Como estándar de oro se utilizó un flujograma diagnóstico que combina ELISA NS1, ELISA IgM y RT-PCR.

Se incluyeron en el estudio muestras de suero tomadas a hombres y mujeres de cualquier edad y condición clínica que tuvieron impresión diagnóstica, por médico tratante, de dengue sea como diagnóstico principal o diagnóstico diferencial. El tamaño de la muestra se calculó inicialmente en 500 muestras pero fue aumentado porque se observó una menor frecuencia de dengue de la que se calculó inicialmente para cumplir con el poder estadístico del estudio. Para esto se recibió la aprobación del Comité de Revisión de Ética en Investigación en Humanos de la Universidad del Valle.

3.2. Procedimientos:

A las muestras tomadas se les realizó, aleatoriamente, una de las dos pruebas rápidas: IgM/IgG SD Bioline™ o la prueba SD Bioline™ Dengue Duo NS1/IgM/IgG siguiendo las especificaciones del fabricante (Standard Diagnostics, Inc), las pruebas de oro fueron realizadas por personal entrenado del grupo VIREM quien estuvo enmascarado con relación al resultado de las pruebas de dengue de estudio e información de la historia clínica. La detección de NS1 y de IgM por pruebas de ELISA se realizó con estuches

comercializados para diagnóstico (Panbio, Inverness Medical, Australia). La detección del virus dengue por RT-PCR se hizo usando dos metodologías, el ensayo convencional anidado (Lanciotti & Méndez) y un ensayo de RT-PCR en tiempo real, el cual reduce el tiempo y los costos del ensayo convencional. Previamente se realizó la estandarización del RT-PCR en tiempo real, con dos protocolos publicados (Johnson et al. y Simmons et al.) optimizando las concentraciones de sonda y primers para la detección múltiple de los serotipos virales con una óptima eficiencia de amplificación y excelente reproducibilidad. Posteriormente se realizó la validación utilizando muestras de suero de fase febril de casos positivos y negativos de dengue. Ambos protocolos de PCR en tiempo real tuvieron excelente especificidad pero una baja sensibilidad para identificar la infección por virus dengue en muestras clínicas. Por lo tanto, solamente un subgrupo de 246 muestras del estudio se procesaron por RT-PCR en tiempo real, como prueba estándar de oro, usando alternativamente un estuche diagnóstico del CDC, Puerto Rico (CDC-DENV-1-4 Real-Time RT-PCR Assay) que había sido recientemente validado con muestras de Latinoamérica y amablemente donado al proyecto. Las muestras negativas por el ensayo de PCR en tiempo Real y las restantes que de acuerdo al algoritmo de pruebas estándar de oro se les debía realizar prueba molecular se les realizó el ensayo de RT- PCR convencional.

- 3.3. Manejo y control de calidad de datos: Además del código de la muestra, los resultados de la prueba en estudio y estándar de oro se obtuvo información de variables demográficas, clínicas y de laboratorio tales como IPS de origen de la muestra, edad, día de toma de la muestra después del inicio de la fiebre, clasificación clínica del dengue (con o sin signos de alarma y dengue grave), los medicamentos prescritos, exámenes paraclínicos solicitados, el manejo ordenado, la duración de la hospitalización si la hubo y el desenlace final. Se obtuvo información de la historia clínica en un formato de recolección de datos y de los resultados de las pruebas realizadas, los cuales fueron almacenados en una base datos en Epiinfo 7 utilizando un sistema de control para minimizar errores en el ingreso. Se realizó revisión del documento fuente cuando se identificaron datos missing, por fuera de rango e inconsistentes.

Se realizó control de calidad del procesamiento de las muestras por las pruebas rápidas

al inicio del estudio con 3 muestras cuyos resultados fueron concordantes. Al final del estudio se realizó control de calidad con una submuestra de 92 de las 728 muestras almacenadas para los ensayos estándar de oro, observando una excelente concordancia entre los Laboratorios de la IPS y el de Referencia.

3.4. Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo y se realizaron tablas de contingencia (2x2) con el fin de calcular la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% por separado para IgM/IgG, NS1 sola, NS1/IgM y NS1/IgM/IgG general. Para efectos del análisis se consideraron solo los casos confirmados y descartados de dengue por las pruebas de oro (Diagnóstico final 1) y un resultado probable de dengue como dengue (Diagnóstico final 2). La sensibilidad y especificidad de las pruebas IgM/IgG y NS1/IgM/IgG se comparó utilizando la prueba Chi2 para muestras independientes. Se exploró el efecto de tiempo de inicio de síntomas (0-3 días, 3-6 días y 7 días o más), tipo de infección (primaria y secundaria), serotipo viral (DENV1-4) y gravedad de la infección en la sensibilidad con tablas de contingencia.

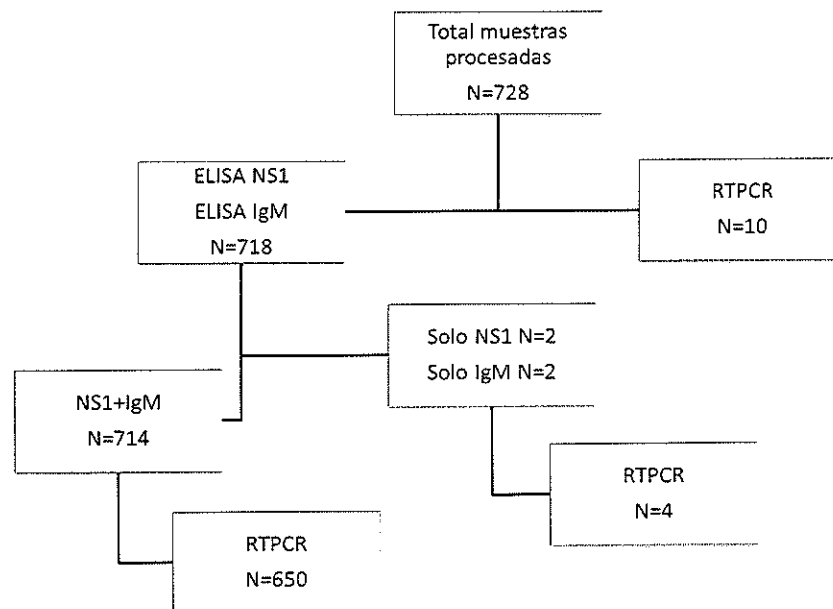
El cumplimiento del protocolo de manejo clínico de dengue se definió por uno de los investigadores al comparar las órdenes médicas registradas en la historia clínica con la guía nacional de dengue, en la cual se definen conductas según la clasificación clínica de dengue y factores de riesgo. Las diferencias en el cumplimiento del protocolo, la frecuencia de hospitalización, el total de pruebas de laboratorio (diferentes a diagnóstico de dengue) y del y tipo de medicamentos prescritos fue evaluada en una muestra de sujetos utilizando la prueba Chi2 para muestras independientes. Las diferencias en los días de estancia hospitalaria y el total de medicamentos prescritos fueron evaluadas con la prueba t de Student o pruebas no paramétricas según su distribución. Para todos los análisis se usó el programa STATA 10.0 y se consideró un valor $P < 0,05$ como estadísticamente significativo.

4. Resultados obtenidos

4.1. Desempeño de las pruebas de diagnóstico rápido de dengue

Entre febrero 23 y diciembre 31 de 2012 se realizaron un total de 1041 pruebas diagnósticas de dengue de las cuales 675 (65%) fueron de detección simultánea de IgM/IgG y 364 (35%) de NS1/IgM/IgG. Del total de pruebas solicitadas se procesaron por pruebas de oro un total de 728 muestras, la mayoría (n=650) se procesaron por las tres pruebas (ELISA NS1, ELISA IgM y RTPCR) (Figura 1). Los resultados fueron equívocos en 1 ELISA NS1 y 2 ELISA IgM. De las muestras con resultados interpretables se encontraron positivas 58 (8,1%) por ELISA NS1, 244 (34,2%) por ELISA IgM y 61 (9,2%) por RTPCR que corresponden a un total de 113 casos confirmados de dengue (pruebas virológica positiva), 160 casos de dengue probable (pruebas virológica negativa y ELISA IgM positiva) y 444 casos de no dengue (al menos una prueba virológica y ELISA IgM negativas). En 11 casos no se pudo establecer el diagnóstico definitivo.

Figura 1. Flujograma de procesamiento de muestras por pruebas de oro



Para los análisis de desempeño de las pruebas rápidas se excluyeron 19 muestras: 8 en las que no se encontró reporte de resultado de pruebas rápidas o el número de la historia clínica, 7 por error de aleatorización ya que no se había solicitado prueba de dengue sino otra prueba, y 4 que correspondían a duplicados de muestras ya incluidas. El tamaño de muestra final fue de 709 muestras de las cuales 698 fue posible clasificar: 111 (16%) tuvieron diagnóstico final dengue, 156 (22.3%) dengue probable y 431 (61.8) no dengue. (Tabla 1)

Tabla 1. Resultados y diagnóstico final muestras incluidas en los análisis de desempeño de las pruebas rápidas

Resultados pruebas de oro				
ELISA NS1	ELISA IgM	RTPCR	N=709	Diagnóstico final
Positivo	Positivo	Positivo	3	Dengue
Positivo	Positivo	Negativo	4	Dengue
Positivo	Negativo	Positivo	3	Dengue
Negativo	Negativo	Positivo	16	Dengue
Negativo	Positivo	Positivo	34	Dengue
Negativo	Positivo	Negativo	142	Dengue probable
Negativo	Negativo	Negativo	430	No dengue
ND	Positivo	Negativo	2	Dengue probable
Negativo	ND	Positivo	1	Dengue
Negativo	ND	Negativo	3	Indeterminado
Positivo	Positivo	ND	41	Dengue
Positivo	Negativo	ND	7	Dengue
Negativo	Positivo	ND	12	Dengue probable
Negativo	Negativo	ND	1	No dengue
ND	ND	Positivo	2	Dengue
ND	ND	Negativo	8	Indeterminado

ND: No dato

La sensibilidad del NS1 de la prueba rápida comparada con el ELISA NS1 fue 89,3% (IC95% 71,8-97,7) y la especificidad de 98,1% (IC95% 95,9-99,3), la sensibilidad el IgM de las pruebas rápidas comparada con el ELISA IgM fue 40,8% (IC95% 32,2-49,7) y la especificidad de 98,6% (IC95% 96,8-99,6). La sensibilidad del IgM en el DUO fue mayor

que en la prueba rápida de solo anticuerpos pero sin diferencias estadísticamente significativas: 47,1% (IC95% 35,1-59,4) y 33,3% (IC95% 21,7-46,7), respectivamente. Por RTPCR se detectaron 22 muestras positivas que habían sido negativas por NS1 prueba rápida mientras que NS1 fue positiva en 7 muestras que tuvieron resultados negativos por RTPCR. La sensibilidad de la prueba DUO disminuyó cuando se incluyeron los sujetos con dengue probable mientras que la sensibilidad del IgM en la prueba de anticuerpos aumento (Tabla 2)

Se encontraron positivas para ELISA IgG 167/496 (33,7%) de las muestras procesadas, de las cuales 246 tenían resultado de RDT anticuerpos y 250 de DUO. La frecuencia de IgG positiva fue mayor en las muestras con clasificación final dengue 83/93 (89,2%), seguidas de dengue probable 130/150 (86,7%) y finalmente no dengue 115/251 (45,8%). Debido a que la mayoría de las muestras de dengue y dengue probable fueron infecciones secundarias, determinadas por positividad del ELISA IgG, no fue posible explorar el efecto del tipo de infección en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

Se identificó el serotipo viral en 59 muestras de las cuales 51 (86,4%) fueron identificadas como DENV2, 6 (10,2%) como DENV4, 1 (1,7%) como DENV1 y 1(1,7%) como DENV3. Debido al predominio de un solo serotipo no fue posible explorar su posible efecto en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

De las 267 muestras con diagnóstico por las pruebas de oro como dengue y dengue probable, 14 (5,2%) se habían clasificado clínicamente como dengue grave. (Tabla 3) Este bajo número impidió explorar el efecto de la severidad de la enfermedad en la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico rápido.

Tabla 2. Medidas de desempeño de las pruebas de diagnóstico rápido en sujetos con síndrome febril según prueba de oro

Prueba	Resultado	Elisas NS1+IgM		Diagnóstico final 1		Diagnóstico final 2	
		Positivo	Negativo	Dengue	No dengue	Positivo	Negativo
SD Bioline® NS1 solo	Positivo	26	5	25	5	26	5
	Negativo	101	209	24	204	110	204
	Sn % (IC95%)	20.5	(13.8-28.5)	51	(36.3-65.6)	19.1	(13-26.7)
	Sp % (IC95%)	97.7	(94.6-99.2)	97.6	(94.5-99.2)	97.6	(94.5-99.2)
	VPP % (IC95%)	83.9	(66.3-94.5)	83.3	(65.3-94.4)	84	(66.3-94.5)
	VPN % (IC95%)	67.4	(62-72.6)	89.5	(84.7-93.1)	65	(59.4-70.2)
	LRP (IC95%)	8.7	(3.4-22.2)	21.3	(8.6-52.9)	8	(3.1-20.3)
	LRN (IC95%)	0.8	(0.7-0.9)	0.5	(0.3-0.6)	0.8	(0.7-0.9)
SD Bioline® NS1/IgM	Positivo	69	7	36	7	71	7
	Negativo	58	207	13	202	65	202
	Sn % (IC95%)	54.3	(45.3-63.2)	73.5	(59-85.1)	52.2	(43.5-60.8)
	Sp % (IC95%)	96.7	(93.4-98.7)	96.7	(93.2-98.6)	96.7	(93.2-98.6)
	VPP % (IC95%)	90.8	(82-96.2)	83.7	(69.3-93.2)	91	(82.4-96.3)
	VPN % (IC95%)	78.1	(72.6-83)	94	(90-96.7)	75.7	(70.1-80.7)
	LRP (IC95%)	16.6	(7.8-35)	22	(10.4-46.3)	15.6	(7.4-33)
	LRN (IC95%)	0.5	(0.4-0.6)	0.3	(0.2-0.4)	0.5	(0.4-0.6)
SD Bioline® NS1/IgM/IgG	Positivo	97	30	43	17	101	17
	Negativo	19	195	6	192	35	192
	Sn % (IC95%)	76.4	(68-83.5)	87.8	(75.2-95.4)	74.3	(66.1-81.4)
	Sp % (IC95%)	91.1	(86.5-94.6)	92	(87.3-95.2)	92	(87.3-95.2)
	VPP % (IC95%)	83.6	(75.6-89.8)	71.7	(58.6-82.5)	85.6	(78-91.4)
	VPN % (IC95%)	86.7	(81.5-90.8)	97	(93.5-98.9)	84.6	(79.2-89)
	LRP (IC95%)	8.6	(5.54-13.4)	10.8	(6.7-17.2)	9.1	(5.7-14.6)
	LRN (IC95%)	0.26	(0.2-0.35)	0.1	(0.06-0.3)	0.3	(0.2-0.4)
SD Bioline® IgM solo	Positivo	43	5	21	4	79	49
	Negativo	73	224	38	214	14	204
	Sn % (IC95%)	37.1	(28.3-46.5)	35.6	(23.6-49.1)	61.7	(52.7-70.2)
	Sp % (IC95%)	97.8	(95-99.3)	98.2	(95.4-99.5)	93.6	(89.5-96.4)
	VPP % (IC95%)	89.6	(77.3-96.5)	84	(64-95.5)	85	(76-91.5)
	VPN % (IC95%)	75.4	(70.1-80.2)	85	(80-89.1)	80.6	(75.2-85.3)
	LRP (IC95%)	17	(7-41.7)	19.4	(7-54.3)	9.6	(5.7-16.2)
	LRN (IC95%)	0.6	(0.5-0.7)	0.6	(0.5-0.8)	0.4	(0.3-0.5)

Nota:

Diagnóstico final 1: sujetos con dengue confirmado positivo o negativo

Diagnóstico final 2: sujetos con dengue probable considerados como dengue

Tabla 3. Diagnóstico clínico y por laboratorio según pruebas de oro

Diagnóstico clínico	Diagnóstico laboratorio pruebas de oro			
	Dengue confirmado	Dengue probable	No dengue	Total
Dengue	80	91	136	307
Dengue grave	8	6	5	19
Otro	23	59	290	372
Total	111	156	431	698

4.2. Impacto clínico de las pruebas de diagnóstico rápido de dengue

Se solicitaron un total de 1024 pruebas rápidas para confirmar y descartar dengue. Al 49.5% (368/778) de los sujetos con diagnóstico clínico de dengue se les ordenó al menos una prueba, pero la frecuencia de solicitud tuvo variaciones de acuerdo al mes del año. (Figura 2). Se solicitaron 491 pruebas rápidas de dengue a sujetos con otros diagnósticos para descartar dengue. Solicitar una prueba en los sujetos con diagnóstico de dengue se asoció independientemente con dengue grave, ser atendido en urgencias o en el mayor nivel de atención en salud y consultar en los tres últimos meses del año (Tabla 4). Los sujetos con diagnóstico clínico de dengue tuvieron 10 veces más probabilidad de tener una prueba positiva para cualquiera de los componentes de la prueba, pero en la mayoría de ellos la prueba rápida fue negativa (Figura 3).

Figura 2. RDT solicitadas por mes y positividad de la IgM

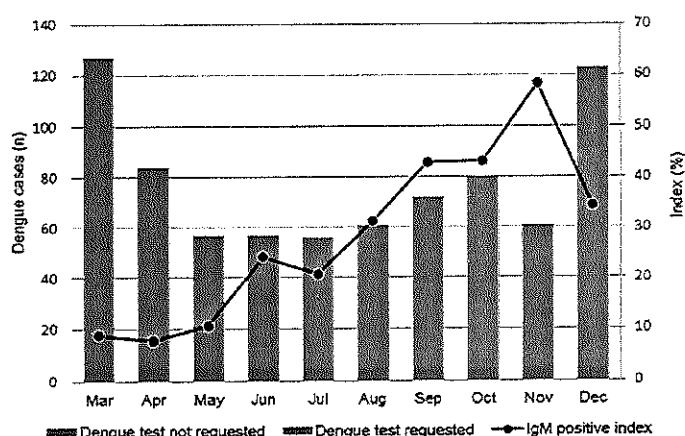


Figura 3. Resultados de cada componente del RDT de acuerdo al diagnóstico clínico

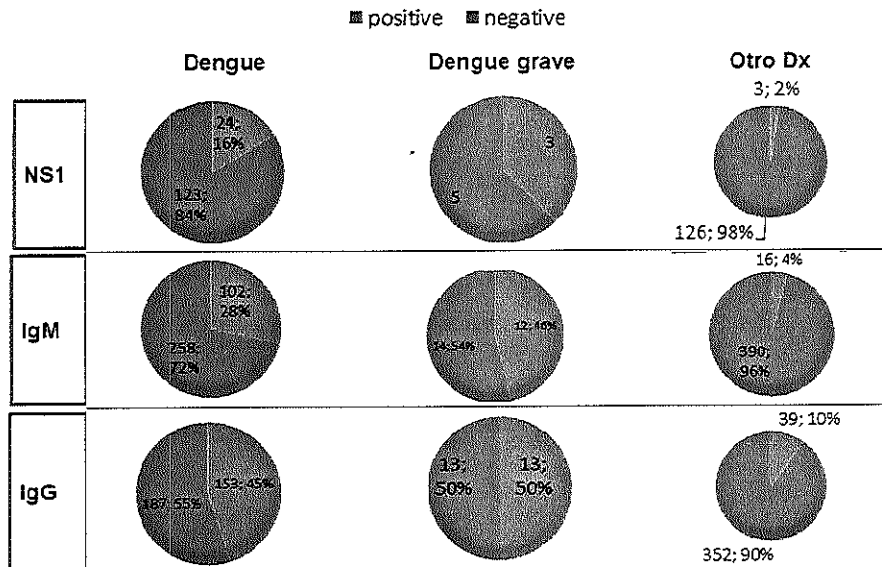


Tabla 4. Factores asociados con solicitar una prueba de dengue en sujetos con diagnóstico clínico de dengue

Característica	Prueba de dengue		OR (95%CI)	Adj OR (95%CI)	Valor P
	Si N=386 (%)	No 392 (%)			
Mujer	150 (38.9)	163 (41.6)	0.8 (0.7 - 1.2)		
Edad años	20.8 (0.6-79)	20.9 (0.3 - 91.8)			
Dengue grave	26 (6.8)	13 (3.3)	2.1 (1 - 4.2)	2.2 (1.1 - 4.5)	0.02
Segundo nivel	93 (24.1)	104 (26.5)	1.3 (0.9-1.9)		
Tercer nivel	146 (37.8)	67 (17.1)	3.3 (2.2-4.7)		
Urgencias	215 (55.7)	155 (39.5)	2 (1.4 - 2.5)	1.9 (1.4 - 2.5)	<0.001
Octubre	51 (13.2)	29 (7.4)	3 (1.7 - 5.5)	3.1 (1.7 - 5.5)	<0.001
Noviembre	36 (9.3)	25 (6.4)	2.5 (1.3 - 4.7)	2.3 (1.2 - 4.4)	0.008
Diciembre	70 (18.1)	53 (13.5)	2.3 (1.4 - 3.8)	2 (1.2 - 3.4)	0.006

5. Principales conclusiones y/o recomendaciones:

Los RDT se usan actualmente en la rutina clínica, tanto para confirmar como para descartar el diagnóstico. La alta especificidad del componente NS1 e IgM de las pruebas rápidas

IgM/IgG y DUO estimada en este estudio valida su uso para confirmar dengue (Tabla 2). Sin embargo, la baja sensibilidad de las pruebas frente al estándar de oro, especialmente cuando los componentes NS1 o IgM se consideran por separado (35,6% - 51%) no avalan su uso para descartar el diagnóstico de dengue o como prueba de tamización.

El uso de las pruebas rápidas de diagnóstico de dengue por los médicos tratantes se asoció con sospechar dengue grave o consultar por urgencias o el mes de la consulta. Es posible que los clínicos consideren importante tener una certeza en el diagnóstico de los casos más graves debido al riesgo inherente de muerte. Alternativamente, solicitar la prueba en los casos graves se podría considerar garantía de un mejor servicio al paciente. El uso más frecuente de las pruebas rápidas para dengue en los servicios de urgencias se puede explicar por la percepción de que aceleran el tiempo del diagnóstico y el manejo clínico, o por un mejor acceso a este tipo de pruebas en los servicios de urgencias de las clínicas de mayor complejidad.

En conclusión, debido a que las pruebas rápidas de diagnóstico de dengue se están usando para descartar dengue es necesario mejorar la sensibilidad de las pruebas diagnósticas actualmente disponibles.

El índice de positividad de la IgM parece ser útil como un sistema de alerta temprana de brotes. El aumento en la positividad IgM en las pruebas rápidas precedió a la mayor epidemia de dengue reportada (2013) en la región en los últimos años.

Referencias

Johnson BW, Russell BJ, Lanciotti RS. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. J Clin Microbiol. 2005 Oct;43(10):4977-83.

Hue KD, Tuan TV, Thi HT, Bich CT, Anh HH, Wills BA, Simmons CP. Validation of an internally controlled one-step real-time multiplex RT-PCR assay for the detection and quantitation of dengue virus RNA in plasma. J Virol Methods. 2011 Nov;177(2):168-73. doi: 10.1016/j.jviromet.2011.08.002. Epub 2011 Aug 5.

Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV, 1992. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase- polymerase



chain reaction. J Clin Microbiol 30: 545-551.

Mendez F, Barreto M, Arias JF, Rengifo G, Muñoz J, Burbano ME and Parra B. Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue- endemic region of Colombia. Am. J. Trop. Med. Hyg., 74(4), 2006, pp. 678-683

3. Productos:

Tabla No. 1. Cantidad y tipo de productos pactados en el *Acta de Trabajo y Compromiso* y productos finalmente presentados

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
Productos de nuevos conocimientos				
Artículo completo publicado en revistas A1 o A2	1		1	
Artículo completo publicados en revistas B	0		0	
Artículo completo publicados en revistas C	0		0	
Libros de autor que publiquen resultados de investigación	0		0	
Capítulos en libros que publican resultados de investigación	0		0	
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados	0		0	
☐ Prototipos y patentes	0		0	
☐ Software	0		0	
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial	0		0	
Normas basadas en resultados de investigación	0		0	
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Estudiantes de pregrado	2	0	2	
Semillero de Investigación	2	0	2**	
Estudiantes de maestría	1	1	1*	0***
Estudiantes de doctorado	0	0		



TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
Productos de divulgación				
Publicaciones en revistas no indexadas				
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales 0	No. de ponencias internacionales 1	No. de ponencias nacionales 1	No. de ponencias internacionales 1
Propuesta de investigación				
Propuestas presentadas en convocatorias externas para búsqueda de financiación.	1		1	

* Se adjunta anexo 5 con la constancia de vinculación al programa de maestría en Epidemiología de Univalle (Estudiante Marcela Uribe código 1104460)

** Los dos estudiantes de pregrado se vincularon al programa de Semilleros. Se adjuntan anexos 6 y 7 con Tabulados de matrícula y formatos de vinculación a semilleros de investigación de los estudiantes Johan Sebastián Castrillón (código 2000835344) y Johana Carolina Valencia (Código 0843478) del Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico.

*** El trabajo de Investigación fue realizado, está pendiente la escritura y entrega

Tabla No. 2. Detalle de productos.

Para cada uno de los productos obtenidos y relacionados en la tabla anterior, indique la información solicitada para cada uno, anexando copia de las respectivas constancias. Como anexo a esta guía encontrará el instructivo para instructivo para la revisión de informes finales y productos

Tipo de producto:	Artículo. Anexo 1 archivo PDF
Nombre General:	Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015 Jun;110(4):510-6. doi: 10.1590/0074-02760140359. Epub
Nombre Particular:	<u>The use of rapid dengue diagnostic tests in a routine clinical setting in a dengue-endemic area of Colombia.</u>
Ciudad y fechas:	2015 May 15.
Participantes:	Osorio L, Uribe M, Ardila GI, Orejuela Y, Velasco M, Bonelo A, Parra B.
Sitio de información:	Pub Med; Vicerrectoría de Investigaciones



Formas organizativas:	Grupo GESP, Grupo VIREM, Universidad del Valle y Comfandi-Cali
-----------------------	--

Tipo de producto:	Memoria Congreso Nacional. Anexo 2 archivo PDF
Nombre General:	Revista Gastrohnp Volumen 14 Numero 3 Suplemento 1:S30-S65. 2012
Nombre Particular:	Dengue diagnosis at Healthcare institutions in Valle del Cauca –Colombia. XVI Simposio de Investigaciones Facultad de Salud Univalle 2012
Ciudad y fechas:	Cali, Octubre 2012
Participantes:	Osorio L, Uribe M, Parra B., Bonelo A, Ardila GI, Orejuela Y, Velasco M
Sitio de información:	Pub Med; Vicerrectoría de Investigaciones
Formas organizativas:	Grupo GESP, Grupo VIREM, Universidad del Valle y Comfandi- Cali

Tipo de producto:	Memoria Congreso Internacional. Anexo 3 archivo PDF
Nombre General:	Global Dengue Challenges and promises: The third International conference on dengue and dengue haemorrhagic fever
Nombre Particular:	Use of rapid dengue diagnostic test in the routine clinical setting
Ciudad y fechas:	Thailand , October 21-23 2013
Participantes:	Lyda Osorio ¹ , Marcela Uribe ¹ , Gloria Inés Ardila ² , Yaneth Orejuela ² , Margarita Velasco ³ , Anilza Bonelo ⁴ and Beatriz Parra ⁴
Sitio de información:	http://www.dengue2013bangkok.com/ https://globalintdresearch.tghn.org/articles/third-international-conference-dengue-and-dengue-haemorrhagic-fever-global-dengue-challenges-and-promises/
Formas organizativas:	Grupo GESP, Grupo VIREM, Universidad del Valle y Comfandi- Cali

Tipo de producto:	Proyecto Aprobado. Anexo 4 archivo PDF
Nombre General:	P4. Programa AEDES. Anexo 4 PDF



Nombre Particular:	Ensayo Clínico aleatorizado multicéntrico de la validez e impacto de pruebas diagnósticas para dengue en sujetos con síndrome febril.
Ciudad y fechas:	Cali, 2013
Participantes:	Osorio L, Bonelo A, Parra B.
Sitio de información:	Fondo de Ciencia y Tecnología del Sistema General de Regalías. Convenio No 5246 entre el Dpto de Santander y la UIS
Formas organizativas:	Grupo GESP, Grupo VIREM, Universidad del Valle , UIS Red de Colaboración en Dengue, AEDES. Fondo de Ciencia y Tecnología del Sistema General de Regalías

4. Impactos actual o potencial:

El estudio tuvo un impacto directo en el entrenamiento de estudiantes a nivel de pregrado y postgrado y en la consecución de recursos del Sistema General de Regalías para un estudio multicéntrico en tres departamentos de Colombia (Valle, Santander y Casanare). Los resultados del estudio fueron presentados a los directivos de la IPS Comfandi quienes han decidido continuar con el uso de las pruebas rápidas, a pesar de la baja sensibilidad detectada, pero con el propósito de revisar su utilidad con el personal de salud. El estudio podría tener impacto a corto o mediano plazo en la decisión de implementación de las pruebas de diagnóstico rápido de dengue en otras IPS y en la decisión por parte de los fabricantes y compradores de adoptar sistemas de validación en campo antes de su utilización.

Firma del investigador principal (E)

VoBo. Vicedecano de Investigaciones

Por favor presente su informe impreso y en formato digital en hoja tamaño carta, letra arial 11, con espacios de 1 1/2