



**Validación de indicadores contruidos para identificar individuos con posible dengue,
en ausencia de un patrón de oro.**

Maestría en epidemiología

Juan David Diaz Mutis

**Universidad del Valle
Escuela de Salud Pública
Santiago de Cali, Colombia
2021**

**Validación de indicadores contruoidos para identificar individuos con posible dengue,
en ausencia de un patrón de oro.**

Maestría en epidemiología

Juan David Diaz Mutis

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en epidemiología**

**Directores:
José Rafael Tovar Cuevas
Lyda Elena Osorio Amaya**

**Universidad del Valle
Escuela de Salud Pública
Santiago de Cali, Colombia
2021**

Este trabajo está dedicado a:

Mi hija Sara, quien es el motor de mi vida, y la razón por la cual he dado este paso.

Mi esposa Carmen, porque su apoyo y paciencia en este proceso fue muy importante para mí.

A mis padres, quienes siempre me apoyaron y me ayudaron a llegar a donde estoy.

A Dios, porque no hubiera sido posible sin él.

Agradecimientos

Al profesor José Rafael Tovar Cuevas, quien ha creído siempre en mi trabajo, y me ha brindado las herramientas para poder desempeñarme como un excelente profesional.

A la profesora Lyda Osorio, por todas sus enseñanzas y acompañamiento durante este trabajo y la maestría.

A la Red Aedes y colaboradores, quienes permitieron el acceso a la información de sus estudios que fue utilizada en este trabajo.

A la profesora Diana Caicedo y a Andrés Mendéz, quienes me colaboraron compartiéndome las bases de datos para mi trabajo de grado y me apoyaron en todo cuanto necesité.

A cada uno de los profesores de la maestría, quienes con sus enseñanzas me permitieron crecer como persona y profesional.

A mis compañeros de la maestría, que con su compañía y apoyo hicieron que este proceso fuera más enriquecedor.

Tabla de contenido

Resumen	6
1. Planteamiento del problema	7
2. Estado del arte.....	9
3. Marco teórico	14
3.1. Descripción del dengue	14
3.2. Etiología del dengue	14
3.3. Manifestación del dengue	14
3.4. Diagnóstico del dengue	16
3.5. Aspectos epidemiológicos	17
3.6. Variables latentes o sintéticas	17
3.7. Operacionalización de la variable latente.....	18
3.8. Técnicas estadísticas para la construcción de indicadores.....	18
3.9. Metodología para la elección de punto de corte	19
3.10. Validación criterio de una nueva prueba	20
4. Objetivos.....	31
4.1. Objetivo general	31
4.2. Objetivos específicos	31
5. Metodología	31
5.1. Tipo de estudio	31
5.2. Área de estudio.....	32
5.3. Población y muestra	32
5.4. Variables	33
5.5. Recolección de información	35
5.6. Análisis estadístico	35
6. Resultados	50
7. Discusión.....	69
7.1. Hallazgos principales	69
7.2. Fortalezas y limitaciones	74
7.3. Implicaciones clínicas y en salud pública	75
8. Estudios futuros	75
9. Conclusiones	76
10. Bibliografía.....	77
11. Anexos.....	85

Resumen

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el dengue es uno de los problemas de salud pública de mayor preocupación en las regiones tropicales y subtropicales del mundo¹. El diagnóstico temprano de esta enfermedad representa una tarea de gran dificultad para los profesionales de la salud, ya que su cuadro clínico temprano es similar al de otras enfermedades tales como Chikungunya, Zika, Malaria, Leptospirosis, Influenza, entre otras. Se han construido múltiples pruebas rápidas para el diagnóstico del dengue, que son accesibles para centros de salud, sin embargo, su estructura y desempeño es cuestionable por la falta de exactitud del diagnóstico, una de las razones es porque muchas de estas pruebas se validan utilizando patrones de oro imperfectos, asumiéndolos como perfectos. El objetivo de este trabajo fue validar indicadores construidos para identificar posibles individuos con dengue, usando como referencia un patrón de oro imperfecto.

Para cumplir el objetivo, se construyeron dos indicadores mediante Análisis Factorial Múltiple: uno basado en signos y síntomas, y otro en signos y síntomas más hemograma. La validación criterio de los indicadores se realizó desde el enfoque frecuentista y enfoque bayesiano, considerando primero la prueba de referencia como patrón de oro y después como patrón de oro imperfecto. De acuerdo con los resultados obtenidos, el considerar la prueba de referencia como un patrón de oro, cuando no lo es, sobreestima los parámetros de desempeño de los indicadores propuestos. Según la validación considerando las pruebas de referencia como un patrón de oro imperfecto, el indicador que incluyó el resultado del hemograma resultó ser el indicador con el mejor desempeño diagnóstico presentando una sensibilidad de hasta 70,31% [67,50 – 73,64] y una especificidad de 75,83% [73,17 – 78,48] desde el enfoque frecuentista, y una sensibilidad de 69,64% [64,94 – 74,31] y 66,91% [58,20 – 74,43] de especificidad, desde el enfoque bayesiano. Considerando una prevalencia de dengue del 20%, este indicador obtuvo un VPP de 37,43% y VPN 83,98%. Este indicador presentó mejor sensibilidad y VPP que los algoritmos de clasificación creados por otros autores.

1. Planteamiento del problema

El dengue es uno de los problemas de salud pública de mayor preocupación en las regiones tropicales y subtropicales del mundo¹. En las últimas décadas las tasas de incidencia y mortalidad por dengue han incrementado exponencialmente. Se estima que mientras en el año 1950 el número promedio de casos de dengue por año era de mil en todo el mundo, en el año 2010 el número de infecciones por dengue promedio fue de 390 millones al año, aproximadamente un millón de casos eran graves, y en promedio ocurrieron 9.221 muertes anuales^{2,3,4}. En Colombia, durante el año 2020, se notificaron al SIVIGILA 78.979 casos de dengue, de los cuales 38.836 (49,2%) fueron sin signos de alarma, 39.246 (49,7%) con signos de alarma, 897 (1,1%) dengue grave⁵.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la importancia de un diagnóstico temprano de una enfermedad radica en que contribuye a la reducción de la mortalidad mundial, a la reducción de la incidencia de casos mediante un control cuidadoso y un manejo correcto, apoya las intervenciones de salud pública a nivel comunitario y a las mejoras en la sensibilidad de los sistemas de vigilancia de casos y estimaciones de carga de las enfermedades, por lo cual se considera que las intervenciones médicas en el futuro probablemente se acompañarán de estrategias creadas para el diagnóstico temprano⁶.

En la actualidad, el diagnóstico temprano de dengue representa una tarea de gran dificultad para los profesionales de la salud. Lo anterior se debe a que el cuadro clínico temprano de esta enfermedad es similar al de otras, como, por ejemplo, Chikungunya, Zika, Malaria, Leptospirosis o Influenza⁷. Para el diagnóstico de dengue, se han utilizado diferentes pruebas rápidas que permiten detectar antígenos y anticuerpos del paciente, sin embargo el uso de estas pruebas se ha recomendado para vigilancia y casos atípicos, no para diagnóstico^{8,9}. A pesar de ello, estas pruebas se utilizan en centro de salud para identificar posibles pacientes con dengue, ya que las pruebas de referencia como la RT-PCR, no están

disponibles en todos los centros de salud⁹, o no se realizan por falta de presupuesto, falta de infraestructura necesaria o falta de personal capacitado^{10,11}.

Con el transcurso del tiempo, los procedimientos para diagnóstico clínico se han visto beneficiados por los adelantos computacionales y sistemas de apoyo a las decisiones, los cuales brindan al profesional de la salud, herramientas que les permiten tomar decisiones de una manera efectiva y confiable^{12,13}.

En las últimas décadas, se han construido múltiples herramientas como escalas o algoritmos para identificar individuos con posible dengue, las cuales son accesibles para centros de salud, sin embargo, su estructura y desempeño ha sido cuestionable por la falta de exactitud del diagnóstico, presentando porcentajes de falsos negativos hasta de un 50%^{14,15,16}. Una de las razones por las cuales se duda del desempeño de estas pruebas es que no existe una prueba de oro para su respectiva validación, por lo que se utilizan pruebas de oro imperfectas, asumiéndolas como perfectas, y cuya correlación con las pruebas rápidas evaluadas puede ser alta¹⁷. Este hecho sesga la precisión de las pruebas rápidas debido a una mala clasificación, que se conoce como sesgo por prueba de oro imperfecta¹⁷. La implementación de una prueba de oro imperfecta en el proceso de validación puede hacer que la nueva prueba evaluada presente resultados mejores o peores de lo que en realidad son, por lo que tiene un impacto en la evaluación de su capacidad diagnóstica¹⁸. Para solucionar este problema, varios autores han implementado diferentes metodologías como modelos de efectos fijos¹⁹, modelo de efectos aleatorios¹⁹, métodos por máxima verosimilitud²⁰, modelo de clase latente con efectos aleatorios²¹, entre otros tipos de modelos²¹, para estimar los parámetros de desempeño de una prueba rápida, considerando la dependencia que puede existir entre ésta y una prueba de referencia o patrón de oro imperfecto.

A pesar de que en la práctica de investigación es frecuente que no se cuente con un patrón de oro para el proceso de validación de estos instrumentos, es necesario para la práctica clínica contar con pruebas rápidas de diagnóstico para dengue, las

cuales estén validadas mediante una metodología adecuada, aun usando una prueba de referencia y no un patrón de oro, pero ¿cómo validar indicadores contruidos para identificar individuos con posible dengue, en ausencia de un patrón de oro?

2. Estado del arte

En la literatura, múltiples autores han resaltado la importancia de realizar un diagnóstico temprano de dengue a través de pruebas rápidas que ahorran tiempo y costo en este proceso^{23, 24, 25}. Ante esta necesidad, se han desarrollado diferentes constructos basados en signos y síntomas para diagnosticar pacientes con dengue, las cuales se han contruido a partir de escalas^{10, 26}, regresión logística^{27, 28} y algoritmos de decisión^{4, 29, 30, 31}.

Diaz et al.¹⁰ contruyeron y validaron seis escalas de puntuación para diagnóstico clínico temprano de dengue, las cuales fueron desarrolladas con base en la presencia y ausencia de rinorrea, artralgias, diarrea, exantema, prueba del torniquete positiva, plaquetas menores a 180.000 y leucocitos menores a 4.000, manifestaciones clínicas asociadas estadísticamente con dengue. Este tipo de puntuaciones podría resultar útiles para el diagnóstico de dengue, sin embargo, por su naturaleza, no es posible identificar cuáles de los signos y síntomas tienen una mayor importancia en la presencia de la enfermedad. Respecto a la validación de las seis escalas, se utilizó la curva ROC para comparar cada una de ellas con la escala propuesta por la OMS, estimando las características de desempeño de las pruebas. La escala seleccionada fue aquella contruida por recuento de leucocitos menor o igual a 4.000 mm^3 , recuento de plaquetas menor o igual a 180.000 mm^3 , exantema, prueba de torniquete positiva, artralgias, ausencia de rinorrea y ausencia de diarrea, la cual para el tamizaje de dengue, una puntuación de tres puntos ofrece una sensibilidad superior a 95%, y para vigilancia epidemiológica, una puntuación de seis puntos ofrece una clasificación correcta del 74,5% de los pacientes en áreas endémicas¹⁰. La escala puede ayudar a identificar tempranamente los casos de dengue, sin embargo, la escala requiere validarse en otras poblaciones para evaluar su reproducibilidad.

Por su parte, Fernández et al.²⁷ ajustaron un modelo de regresión logística para identificar posibles pacientes con la infección de dengue, usando información sobre signos y síntomas y pruebas de laboratorio, asociadas estadísticamente con dengue: petequias, dolor retroocular, sangrado gingival, epistaxis y palidez. A este modelo se agregó información sobre el tipo de establecimiento de atención médica del paciente. A diferencia de la metodología del anterior autor, en esta propuesta metodológica se puede identificar la importancia que tiene cada una de las variables consideradas en el modelo para el diagnóstico de dengue; sin embargo, como en el modelo de regresión logística se observa la importancia de todos los signos y síntomas como un todo, algunas de estos signos y síntomas podrían perder significancia cuando son en realidad importantes, u otro inconveniente podría ser ajustar un modelo saturado, es decir, un modelo con una gran cantidad de signos y síntomas de los cuales gran parte de ellos puede aportar poco o duplicar información que ya otros signos y síntomas brindaron. La validación del modelo ajustado por el autor se realizó mediante validación cruzada, para lo cual se utilizó como prueba de oro el resultado de la serología o aislamiento viral realizado a los individuos, obteniendo una sensibilidad del 86,2% y una especificidad del 27%.

Sobre algunos de los algoritmos de decisión contruidos, Caicedo et al.⁴ construyeron cuatro algoritmos clínicos de diagnóstico de dengue usando el Teorema de Bayes y las probabilidades predictivas: dos de signos y síntomas y dos que incluyeron signos y síntomas más el conteo de leucocitos y de plaquetas. Los signos y síntomas considerados fueron hemorragia, cefalea, escalofrío, hiporexia, ausencia de odinofagia, exantema, prurito, vomito, alteración de conciencia, edema, hepatomegalia, ausencia de rinorrea, leucopenia y trombocitopenia los cuales resultaron asociados estadísticamente con dengue. El algoritmo de mayor exactitud fue aquel que consideró el conteo de leucocitos y plaquetas presentando una sensibilidad del 76,5% y especificidad del 46,0%. En la validación externa de los algoritmos, realizada comparando sus resultados con los de la clasificación clínica de la OMS de 1997 y la del 2009, con la guía colombiana del 2010, con la escala diagnóstica propuesta por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia

en el 2013, la sensibilidad máxima obtenida entre los cuatro algoritmos fue del 11,1% (IC95%: 64,9 – 85,6) con una especificidad del 91,9% (IC95% 87,5 – 93,9). El incluir el conteo de leucocitos y plaquetas mejoró la sensibilidad del algoritmo⁴.

Otro de los algoritmos de decisión fue presentado por Tanner et al.²⁹, quienes desarrollaron un árbol de decisión para detectar pacientes con dengue en las primeras 72 horas de la enfermedad. El árbol de decisión fue construido considerando parámetros clínicos y hematológicos de los pacientes, como recuento de plaquetas, recuento de glóbulos blancos o linfocitos, temperatura corporal, hematocrito o recuento de neutrófilos; clasificando a los pacientes febriles como posible dengue y posible no dengue. La validación de este algoritmo fue realizada a través de validación cruzada, usando como prueba de oro la prueba RT-PCR, a partir de la cual se estimó una tasa de error global del 15,7%, y a través de la curva ROC se estimó una sensibilidad del 71,2% y una especificidad del 90,1%. Uno de los inconvenientes de los algoritmos de decisión está en que cuando la prevalencia de la enfermedad de interés es baja, la especificidad de estos algoritmos es alta y la sensibilidad es baja, lo cual resulta ser un limitante para su uso.

De acuerdo con la revisión de la literatura en los estudios encontrados, la validación de las pruebas se realizó con pruebas de oro imperfectas, como por ejemplo escalas de la OMS o de algunas instituciones de salud. De acuerdo con Dendukuri et al.¹⁹, en muchos estudios se asume que la prueba evaluada y las pruebas de referencia imperfectas son estadísticamente independientes condicionales al estado real de la enfermedad y no es así, al igual que se asume la prueba de referencia imperfecta como perfecta. La inferencia para los modelos que explican la dependencia condicional entre la prueba evaluada y la prueba de referencia imperfecta requieren que se usen por lo menos cuatro pruebas diferentes para obtener una estimación de los parámetros de desempeño de la prueba; sin embargo, muchas veces no es posible contar con este número de pruebas. De acuerdo a la literatura, existen diferentes propuestas metodológicas para realizar la validación usando pruebas de oro imperfectas.

Precisamente Dendukuri et al.¹⁹ propusieron modelar la dependencia condicional entre la prueba evaluada y la prueba de referencia imperfecta, desde el enfoque bayesiano de la estadística, con el fin de estimar los parámetros de desempeño de la prueba evaluada. Los autores propusieron un modelo de efectos fijos y otro de efectos aleatorios para modelar esta dependencia, donde para la función de verosimilitud de los datos se asoció una distribución Multinomial con vector de parámetros compuesto por la prevalencia, sensibilidad, especificidad y covarianza, y para cada uno de los cuales se asumió una distribución a priori. A partir de la distribución a posteriori y el muestreo de Gibbs se obtuvo muestras de las marginales de la distribución, es decir, muestras de la prevalencia, sensibilidad, especificidad y covarianza. En el modelo de efectos aleatorios los parámetros considerados se asumieron como funciones de variables aleatorias. El enfoque bayesiano fue propuesto para los casos en los que no se cuenta con varias pruebas para validar, entonces se está aportando dicha información a través de las distribuciones a priori, buscando que los métodos de estimación se ajusten a dicha dependencia, y no que incorpore toda la incertidumbre inherente al problema.

Otros autores como Enoe et al.²⁰ presentan varias metodologías para estimar la sensibilidad, especificidad y prevalencia de enfermedad, cuando se cuenta solo con una prueba de referencia imperfecta. La propuesta la divide en dos secciones: cuando se conoce la sensibilidad y especificidad de la prueba de referencia, cuando no se conoce la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas. Los métodos para estimar la sensibilidad y la especificidad que fueron presentados por los autores fueron método de máxima verosimilitud usando Newton-Raphson, método de máxima verosimilitud usando algoritmo EM, aproximación bayesiana con muestreo de Gibbs. La implementación de los métodos permitió estimar los parámetros de desempeño de una prueba considerando los escenarios anteriormente mencionados; sin embargo, estos métodos requieren del cumplimiento de varios supuestos y en el caso de no cumplirse, se puede generar resultados sesgados.

Zhang et al.²¹ propusieron un modelo de clase latente con efectos aleatorios cruzados para estimar la precisión diagnóstica de los obstetras regionales y los médicos ginecólogos en el diagnóstico de endometriosis, usando un estándar de referencia imperfecto convencional sin especificar dependencia y uno construido a partir de las discordancias entre diagnósticos de endometriosis por parte de especialistas internacionales especificando dependencia. La estimación de la sensibilidad y especificidad se realizó mediante el algoritmo EM y métodos Monte Carlo. Con la metodología empleada los autores mostraron que con el estándar imperfecto convencional, las estimaciones de los parámetros de diagnóstico están sesgadas bajo una dependencia mal especificada, mientras que con el estándar imperfecto creado por los autores, las estimaciones de la precisión diagnóstica son casi imparciales, incluso cuando la estructura de dependencia entre las pruebas se especifica incorrectamente o cuando la precisión diagnóstica del estándar construido se desvía de la verdad de una manera razonable.

Y por último, Albert²² propone una metodología para estimar la precisión diagnóstica de múltiples pruebas binarias (ag121, p24 y gp120) con un estándar de referencia imperfecto (ELISA) para VIH, cuando la información sobre la precisión diagnóstica de la prueba imperfecta está disponible en fuentes externas. El autor propone modelos conjuntos alternativos, modelo de independencia condicional, modelo de efectos aleatorios gaussiano y modelo de mezcla finita con el fin de caracterizar la dependencia entre las pruebas experimentales, estimar la sensibilidad y especificidad de las pruebas individuales, así como la prevalencia y valores predictivos. Las metodologías propuestas permitieron estimaciones de sensibilidad y especificidad para las pruebas experimentales muy aproximadas a las obtenidas con la prueba de oro; sin embargo, se resalta que los resultados varían si no se cuenta con un estándar de referencia cuya sensibilidad o especificidad no sea alta.

3. Marco teórico

3.1. Descripción del dengue

El dengue es una enfermedad febril producida por el virus del mismo nombre y transmitida por la picadura de la hembra del mosquito *Aedes Aegypti*, que constituye la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica^{32,33,34}. Esta infección es endémica y afecta a las zonas tropicales y subtropicales del mundo, principalmente en las áreas urbanas y suburbanas³⁵.

3.2. Etiología del dengue

El virus del dengue está constituido por cuatro serotipos virales: Dengue 1,2,3 y 4, los cuales comparten analogías estructurales y patogénicas, razón por la cual cualquier serotipo puede producir las formas graves de la enfermedad, aunque según estudios, los serotipos 2 y 3 se han asociado a mayor cantidad de casos graves de dengue y fallecidos. Los virus del dengue pertenecen al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*³².

3.3. Manifestación del dengue

La manifestación de la infección por dengue puede ser clínicamente inaparente y la intensidad de la enfermedad puede ser variable, incluir desde formas febriles con dolores de cuerpo y con mayor o menor afectación del organismo, hasta graves hemorragias. Este espectro clínico tan variado, nos puede dar a entender la diversidad de cuadros clínicos que se puede encontrar en una persona infectada por el virus, algunos pacientes tendrán afectaciones leves, otros con pocos síntomas u otros con afectaciones graves³².

El dengue es una enfermedad dinámica, a pesar de su corta duración. La expresión de la enfermedad puede variar con el paso de los días, incluso agravarse de manera súbita, por lo cual requiere de atención diaria durante la enfermedad³².

El curso del dengue tiene tres etapas clínicas:

- Etapa febril: En esta etapa el paciente desarrolla fiebre alta y repentina. Normalmente la fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgia, artralgia, cefalea y dolor retroorbitario. Algunos pacientes pueden presentar odinofagia e hiperemia en faringe y conjuntivas. Es común la aparición de trastornos gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómito y diarrea. A los pocos días del inicio de la enfermedad puede manifestarse mediante hemorragias menores, como petequias y equimosis en la piel. En esta etapa es muy difícil distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles agudas. Mediante el hemograma se pueden observar anomalías cuando la persona está infectada por el virus, una de ellas es la disminución progresiva de recuento total de glóbulos blancos³³.
- Etapa crítica: Esta etapa está marcada por las manifestaciones clínicas debidas a extravasación de plasma, las cuales pueden ocurrir en los primeros 3 a 7 días, y dura entre 24 a 48 horas, y que están asociadas con hemorragia de la mucosa nasal y de las encías, así como de sangrado transvaginal en mujeres en edad fértil. Después de la extravasación de plasma, se puede presentar leucopenia con neutropenia y linfocitosis, y una rápida disminución del recuento de plaquetas. En esta etapa la expresión más temida es el choque, con frialdad de los tegumentos, pulso fino, taquicardia e hipotensión, a veces con grandes hemorragias digestivas, así como afectación de hígado y de otros órganos^{32, 33}

Los pacientes que mejoran después de la caída de la fiebre se consideran casos de dengue sin signos de alarma, y aquellos que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de dengue con signos de alarma. Estos últimos pacientes por lo general se recuperan con rehidratación intravenosa temprana; sin embargo, algunos casos que no son tratados de manera oportuna, son las que evolucionan a formas graves de la enfermedad³³. Los signos de alarma son: dolor abdominal intenso y

sostenido, vómitos persistentes, derrame seroso, sangrado de mucosas, cambio en el estado mental del paciente, hepatomegalia e incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas³⁵.

- Etapa de recuperación: En esta etapa mejora el estado general del paciente, a veces existe un estado de sobre carga líquida o infección bacteriana sobreañadida.

3.4. Diagnóstico del dengue

El diagnóstico de dengue se realiza por alguna de las técnicas presentadas en la Figura 1, dependiendo de la situación epidemiológica de la región y del momento entre el inicio de los síntomas y la toma de muestra³⁶:

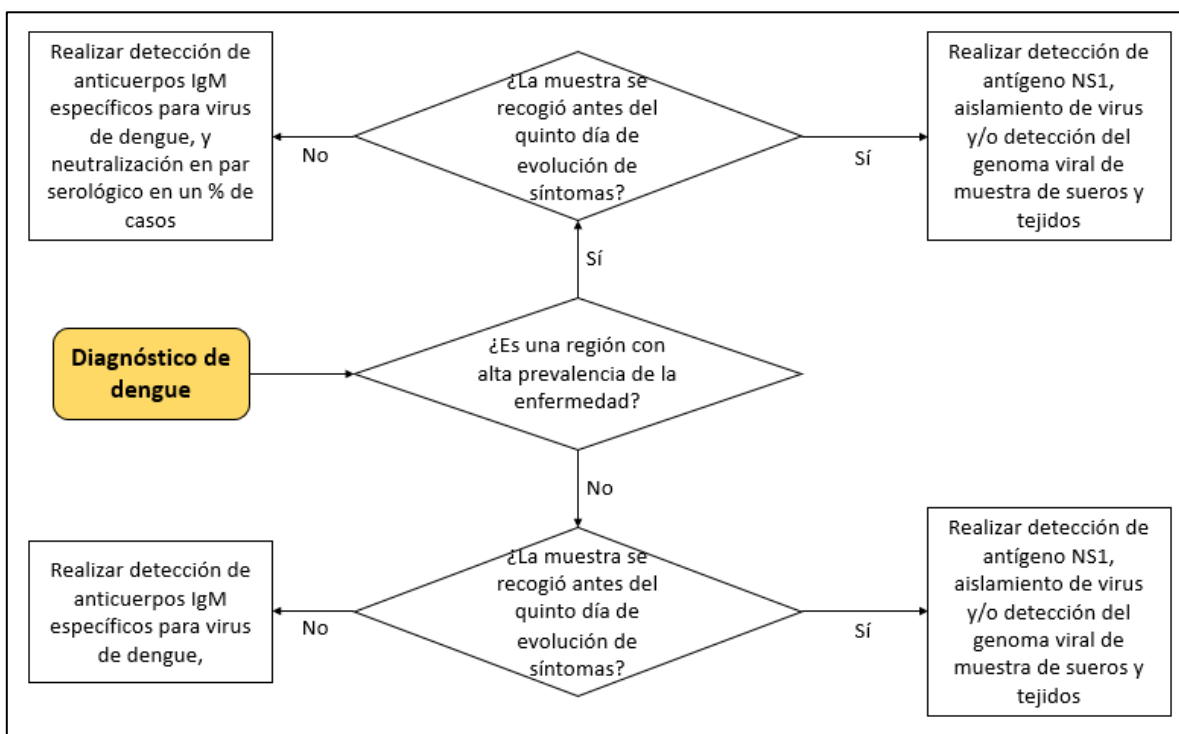


Figura 1. Técnicas para diagnóstico de dengue según situación epidemiológica de la región y del momento entre el inicio de los síntomas y la toma de muestra

Las técnicas presentadas en la Figura 1 son técnicas utilizadas para el diagnóstico de pacientes con dengue, que son consideradas pruebas de referencia. De acuerdo a Clemen et

al. (2019), la detección de antígeno NS1 tiene una sensibilidad de 14.3% (IC95%: 9.4 – 20.5), especificidad de 96% (IC95%: 91.5 – 98.5), valor predictivo positivo de 80% (IC95%: 61.4 – 92.3) y un valor predictivo negativo de 50% (IC95%: 44 – 56)⁹. Respecto a la detección de antígenos IgM, la sensibilidad es de 38% (IC95%: 32.7 – 43.5), especificidad de 97,4% (IC95%: 94.9 – 98.9), valor predictivo positivo de 94% (IC95%: 88.5 – 97.4) y un valor predictivo negativo de 59.1% (IC95%: 54.7 – 63.5)

3.5. Aspectos epidemiológicos

El dengue es un problema de salud pública que ha aumentado con el paso del tiempo. Actualmente es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más importante que afecta a los seres humanos, generando mayor impacto sobre las poblaciones más pobres cuyos gastos hospitalarios son altos³⁷.

La emergencia del dengue en los diferentes países afectados por este virus, obedecen a la presencia de varios determinantes y combinación de los mismos que permiten las condiciones para la presencia del mosquito transmisor. Algunos determinantes son: aumento de la población mundial en áreas urbanas, cambio climático, incremento de viajes aéreos, insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados, carencia de insecticidas costo efectivos y falta de vacuna eficaz^{36,37}

3.6. Variables latentes o sintéticas

Dado que el grado de presencia de dengue en un paciente no es posible observarlo directamente, éste puede ser asumido como una variable latente que puede ser tratada como una variable sintética. Una variable sintética es una función de un conjunto de variables intermedias, cada una de las cuales contribuye a cuantificar algún rasgo del concepto cuya magnitud quiere sintetizarse³⁸. Por tanto, es posible tener una aproximación del constructo, pero nunca su expresión cuantitativa real. La expresión numérica de las variables sintéticas son los índices o indicadores

obtenidos después de un proceso de operacionalización de la variable no observable, cuya expresión en los individuos se asume cuantificable en una escala continua de valores numéricos dentro de los números reales.

3.7. Operacionalización de la variable latente

La operacionalización de variables corresponde al proceso de realizar la medición de un concepto a partir de un recurso cuantitativo, llevando la noción desde el plano teórico al operativo, midiendo el grado en el que el concepto se expresa en una unidad de análisis específica³⁸.

3.8. Técnicas estadísticas para la construcción de indicadores

Algunas de las técnicas implementadas para la construcción de indicadores están basadas en diferentes teorías, una de ellas son las técnicas multivariadas.

Las técnicas multivariadas son un conjunto de herramientas estadísticas que sirven para el análisis de datos, útiles en investigaciones donde se cuenta con gran cantidad de información. Estas técnicas permiten analizar el efecto de varios factores en conjunto, transformando una serie de variables en unas nuevas denominadas componentes, las cuales no están correlacionadas y recogen la mayor cantidad de variabilidad total de los datos³⁹.

3.8.1. Análisis de Componentes Principales (ACP)

El ACP es una técnica estadística utilizada para transformar un gran conjunto de variables correlacionadas en un conjunto más pequeño de variables no correlacionadas, denominadas componentes principales (ecuación 1), que representan la mayor parte de la variación en el conjunto original de variables⁴⁰.

$$Z_i = a_{i1}x_1 + \dots + a_{ip}x_p = a_i^T X_p \quad (1)$$

Z_i representa la i -ésima componente principal, a_i^T es el vector propio asociado a la i -ésima componente principal y X_p la matriz de datos observados³⁹. El primer

componente principal generado explica la mayor proporción de la varianza total de la base de datos original, mientras que el segundo captura la mayor proporción de la varianza total no representada por el primero, y así sucesivamente⁴⁰. El vector asociado al primer componente principal contiene los pesos de las variables intermedias que se considerarán en la estructura del índice. La viabilidad de la construcción del índice está condicionado a la existencia de factor tamaño⁴¹, condición que hace referencia a que la correlación entre las variables que componen el índice sean todas positivas o todas negativas, no positivas y negativas, de modo que se presenta una relación directamente proporcional entre las variables en la medición de la variable latente, aunque se ha propuesto alternativas para la construcción del índice cuando no existe factor tamaño⁴².

3.8.2. Análisis Factorial Múltiple (AFM)

El AFM es una técnica de análisis en componentes principales ponderado, con el cual se puede analizar tablas de datos que contiene variables cuantitativas, cualitativas nominales y/o cualitativas ordinales⁴². Este método es desarrollado en dos etapas; en la primera se realiza un análisis separado por grupo de variable según su naturaleza, ACP para los grupos de variables cuantitativos, y Análisis de Correspondencia Múltiple (ACM) para las variables cualitativas nominales u ordinales. Posteriormente se realiza un ACP global, a partir del vector propio y coordenadas estimadas en el primer análisis. El vector propio del análisis global contiene el peso de cada una de las variables sobre el concepto que se desea medir⁴².

3.9. Metodología para la elección de punto de corte

Una vez determinada una escala de puntajes por medio de un índice, resulta necesario realizar una elección de puntos de corte que permitan clasificar a individuos según la enfermedad o característica evaluada. Una de las técnicas que ayudan en esta elección es la curva ROC.

3.9.1. Curva ROC

La curva ROC es una herramienta fundamental en la evaluación de pruebas diagnósticas, ya que corresponde a un gráfico en el cual se representan todos los pares de sensibilidad\especificidad que resultan de variar continuamente los puntos de corte en el rango de los datos continuos observados⁴³. La sensibilidad es la probabilidad de obtener un resultado positivo con el índice cuando el individuo tiene la enfermedad y la especificidad es la probabilidad de obtener un resultado negativo en el índice cuando el individuo no tiene la enfermedad.

En el eje y de coordenadas de este gráfico, se ubica la sensibilidad y en el eje x se ubica la fracción de falsos positivos o en otras palabras el complemento de la especificidad. Cada punto en esta curva representa un par de sensibilidad \ 1 – especificidad, correspondiente a un punto de corte evaluado. Para la evaluación de cada punto de corte se utilizan metodologías como el AUC (área bajo la curva) o el índice de Youden.

3.9.2. Índice de Youden

El Índice de Youden es una herramienta que permite identificar el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más alta de manera conjunta⁴⁴, y es calculado mediante la siguiente expresión:

$$IY = Sensibilidad + Especificidad - 1 \quad (2)$$

3.10. Validación criterio de una nueva prueba

Las variables latentes aparte de ser sencillas por su medición, debe cumplir con propiedades técnicas como la fiabilidad y la validez. Se considera como una variable sintética fiable, aquella que cuando se aplica la medición reiteradamente, arroja esencialmente el mismo resultado. La validez de un instrumento hace referencia a la capacidad que tiene éste para medir lo que se pretende medir. Para conocer la validez de un instrumento se debe tener en cuenta: validez de aspecto, validez de criterio, validez de contenido, capacidad predictiva y validez por construcción³⁸.

Para la validez de criterio es necesario medir la concordancia de la prueba estudiada con un test de referencia. Para ello existen pruebas que determinan el grado de acuerdo o correspondencia sobre un fenómeno entre dos o más observadores, una forma de realizar la validación de criterio es por medio de la evaluación empírica, mediante el análisis de sensibilidades y especificidades de la prueba estudiada, así como de sus valores predictivos positivos y negativos³⁸.

3.10.1. Sensibilidad y especificidad

Como se mencionó anteriormente, la sensibilidad de una prueba hace referencia a la capacidad de ésta para clasificar correctamente al enfermo como enfermo, y la especificidad como la capacidad de la prueba para clasificar adecuadamente los sanos como sanos⁴⁵. La estimación de estos dos parámetros de desempeño se puede realizar mediante un arreglo de una tabla 2x2, en donde se compara los resultados de la nueva prueba con los del patrón de oro, de la siguiente manera:

Tabla 1. Caracterización de una prueba diagnóstica de acuerdo con el verdadero estado del paciente

Nueva prueba	Patrón de oro		Total
	+	-	
+	A	B	a + b
-	C	D	c + d
Total	a + c	b + d	n

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a + c} \quad (3)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{d}{b + d} \quad (4)$$

La ecuación 3 y 4 corresponde a los estimadores de sensibilidad y especificidad de una prueba considerando un patrón de oro, desde el enfoque frecuentista. Los estimadores considerando el enfoque bayesiano y la presencia de un patrón de oro imperfecto, se presentan en la metodología.

3.10.2. Valores predictivos

El valor predictivo positivo es la probabilidad de que el individuo tenga la enfermedad dado que la nueva prueba fue positiva y el valor predictivo negativo es la probabilidad de que el individuo esté sano dado que la nueva prueba dio resultado negativo⁴⁵. La estimación de estos valores predictivos (ecuación 5 y 6) están en función de la sensibilidad y especificidad de la prueba, así como de la prevalencia de la enfermedad⁴⁶.

$$VPP = \frac{\text{Sensibilidad} * \text{prevalencia}}{\text{Sensibilidad} * \text{prevalencia} + (1 - \text{especificidad}) * (1 - \text{prevalencia})} \quad (5)$$

$$VPN = \frac{\text{Especificidad} * (1 - \text{prevalencia})}{\text{Especificidad} * (1 - \text{prevalencia}) + (1 - \text{Sensibilidad}) * \text{prevalencia}} \quad (6)$$

3.11. Patrón de oro imperfecto

En el estudio de pruebas diagnósticas, puede ocurrir que la prueba estándar de comparación o patrón de oro, se le trate como perfecto, aunque no lo sea. Para algunas enfermedades como el dengue, es difícil establecer un diagnóstico definitivo de la enfermedad, por lo cual se utilizan patrones de oro imperfectos y análisis de signos y síntomas. Los patrones de oro imperfectos son pruebas de referencia que no tienen sensibilidad ni especificidad del 100%. Al usar patrones de oro imperfectos en validación de pruebas diagnósticas, asumiéndolos como perfectos, se generan sesgos en la estimación de los parámetros de desempeño, lo que se conoce como sesgo por patrón de oro imperfecto, que afecta la precisión de la prueba subestimando o sobreestimándola^{47,48}.

3.11.1. Métodos para corregir el sesgo por patrón de oro imperfecto

Cuando se desea evaluar la precisión de una nueva prueba binaria contra un patrón de oro imperfecto, se presenta un problema de no identificabilidad del modelo, esto quiere decir que existen más parámetros a estimar que grados de libertad, esto afecta las propiedades asintóticas asociadas con estimadores basados en modelos⁴⁸.

Para solucionar el problema de no identificabilidad del modelo, se proponen métodos frecuentistas y métodos bayesianos. El método frecuentista, impone restricciones sobre los parámetros del modelo, y el método bayesiano, supone una distribución a priori para hacer inferencias sobre los parámetros a partir de la distribución posterior⁴⁸.

Para ejemplificar el problema de no identificabilidad del modelo y la solución a partir del método frecuentista y bayesiano, supongamos que D corresponde al estado real del paciente, donde

$$D = \begin{cases} 1, & \text{presenta dengue} \\ 0, & \text{no presenta dengue} \end{cases}$$

Sean T y R los resultados de una nueva prueba y del patrón de oro imperfecto, respectivamente, tal que

$$T = \begin{cases} 1; & \text{si el resultado de la nueva prueba es positivo} \\ 0; & \text{si el resultado de la nueva prueba es negativo} \end{cases}$$

$$R = \begin{cases} 1; & \text{si el resultado del patrón de oro imperfecto es positivo} \\ 0; & \text{si el resultado del patrón de oro imperfecto es negativo} \end{cases}$$

Y sea P_{tr} la probabilidad de cada observación en la tabla de contingencia $P_{tr} = P(T = t, R = r)$, que puede ser modelada por una distribución multinomial con probabilidades para cada celda de P_{tr} , donde $t, r = 0, 1$. La prevalencia de la enfermedad y los parámetros de desempeño de las dos pruebas son expresados de la siguiente manera:

$$\pi = P(D = 1) = \text{prevalencia de la enfermedad}$$

$$S(T) = P(T = 1|D = 1) = \text{sensibilidad de la nueva prueba}$$

$$E(T) = P(T = 0|D = 0) = \text{especificidad de la nueva prueba}$$

$$S(R) = P(R = 1|D = 1) = \text{sensibilidad del patrón de oro imperfecto}$$

$$E(R) = P(R = 0|D = 0) = \text{especificidad del patrón de oro imperfecto}$$

Se define $\eta_{1,tr} = P(T = t, R = r|D = 1)$ y $\eta_{0,tr} = P(T = t, R = r|D = 0)$, por lo que los parámetros del modelo incluyen $\pi, \eta_{1,tr}, \eta_{0,tr}$, es decir:

$$\theta_1 = \eta_{1,11} = P(T = 1, R = 1|D = 1)$$

$$\theta_2 = \eta_{1,10} = P(T = 1, R = 0|D = 1)$$

$$\theta_3 = \eta_{1,01} = P(T = 0, R = 1|D = 1)$$

$$\theta_4 = \eta_{1,00} = P(T = 0, R = 0|D = 1)$$

$$\theta_5 = \eta_{0,11} = P(T = 1, R = 1|D = 0)$$

$$\theta_6 = \eta_{0,10} = P(T = 1, R = 0|D = 0)$$

$$\theta_7 = \eta_{0,01} = P(T = 0, R = 1|D = 0)$$

$$\theta_8 = \eta_{0,00} = P(T = 0, R = 0|D = 0)$$

La relación entre P_{tr} y los parámetros del modelo resultante es

$$P_{tr} = \pi\eta_{1,tr} + (1 - \pi)\eta_{0,tr} \quad (7)$$

donde $(t,r)=(1,1),(1,0),(0,1),(0,0)$, tal que $p = (p_{11}, p_{10}, p_{01}, p_{00})$ cuya dimensión es igual a cuatro, y los parámetros de interés corresponden a:

$$\theta = (\eta_{1,11}, \eta_{1,10}, \eta_{1,01}, \eta_{1,00}, \eta_{0,11}, \eta_{0,10}, \eta_{0,01}, \eta_{0,00}, \pi) \quad (8)$$

El cual tiene una dimensión igual a 9. Este modelo multinomial tendrá entonces cuatro datos observados y nueve parámetros a estimar, es decir, más parámetros que grados de libertad. La solución para este problema consiste en reparametrizar el modelo en términos de los parámetros de desempeño para reducir el número de parámetros, asumiendo independencia condicional entre la nueva prueba y el patrón de otro imperfecto, esto quiere decir que las dos pruebas no diagnostican erróneamente los mismos pacientes. De este modo al reparametrizar la ecuación 7, se tiene que:

$$\begin{aligned}
P_{11} &= \pi S(T)S(R) + (1 - \pi)(1 - E(T))(1 - E(R)) \\
P_{10} &= \pi S(T)(1 - S(R)) + (1 - \pi)(1 - E(T))E(R) \\
P_{01} &= \pi(1 - S(T))S(R) + (1 - \pi)E(T)(1 - E(R)) \\
P_{00} &= \pi(1 - S(T))(1 - S(R)) + (1 - \pi)E(T)E(R)
\end{aligned} \tag{9}$$

A pesar de la reparametrización, el sistema de ecuaciones aún tiene más parámetros que datos observados, por lo tanto, el modelo sigue siendo no identificable. Dado este problema la solución requiere suponer que: la sensibilidad y especificidad del patrón de oro imperfecto son conocidos, la sensibilidad tanto de la nueva prueba como del patrón de oro imperfecto son del 100%, o la especificidad de la nueva prueba y patrón de oro imperfecto son del 100%. El suponer alguna de las tres condiciones anteriores, permite estimar los parámetros de interés desde el enfoque frecuentista⁴⁸.

3.11.2. Estimación de parámetros de desempeño de una nueva prueba en un modelo identificable, mediante métodos frecuentistas

Para este método es necesario conocer la sensibilidad y especificidad del patrón de oro imperfecto y suponer que la nueva prueba y el patrón de oro imperfecto son condicionalmente independientes⁴⁸. Considerando estas suposiciones, la función de verosimilitud de los datos observados es:

$$\begin{aligned}
L(a, b, c, d | \theta) &= [\pi S(T)S(R) + (1 - \pi)(1 - E(T))(1 - E(R))]^a \\
&\quad * [\pi S(T)(1 - S(R)) + (1 - \pi)(1 - E(T))E(R)]^b \\
&\quad * [\pi(1 - S(T))S(R) + (1 - \pi)E(T)(1 - E(R))]^c \\
&\quad * [\pi(1 - S(T))(1 - S(R)) + (1 - \pi)E(T)E(R)]^d
\end{aligned} \tag{10}$$

Al aplicar el método de máxima verosimilitud, derivando los parámetros de interés que son la sensibilidad y especificidad de la nueva prueba, se obtiene las expresiones para su estimación⁴⁸.

3.11.3. Estimación de parámetros de desempeño de una nueva prueba en un modelo identificable, mediante métodos bayesianos

En el método bayesiano se utiliza una distribución a priori $f(\theta)$ que modele el comportamiento del parámetro a estimar. Este método combina la información a priori de θ , con los datos observados en la muestra mediante la función de verosimilitud, y hace uso del Teorema de Bayes para obtener una distribución a posteriori de θ , es decir $f(\theta|a, b, c, d)$ que puede ser expresada de la siguiente manera:

$$f(\theta|a, b, c, d) = \frac{L(a, b, c, d|\theta)f(\theta)}{\int L(a, b, c, d|\theta)f(\theta)d\theta} \quad (11)$$

Es importante mencionar que las inferencias basadas en la distribución a posteriori pueden ser útiles para la sensibilidad y especificidad de la nueva prueba, siempre y cuando se especifique una distribución a priori adecuada, algunos autores recomiendan el uso de distribuciones a priori informativas⁴⁹.

3.11.3.1. Función de verosimilitud

La función de verosimilitud es una función determinada por los datos recolectados y por la distribución asociada a dicha muestra, expresando la probabilidad que los diferentes valores de la variable de interés dan a la muestra obtenida⁵⁰. Una distribución posible para asociarla a datos es la distribución multinomial. La distribución multinomial es utilizada cuando cada realización de un experimento tiene más de dos posibles resultados mutuamente excluyentes.

3.11.3.2. Distribución a priori

La distribución a priori se puede definir como el proceso de tomar la información que tiene un especialista o que dice la literatura sobre una variable de interés, y expresarla en términos de una distribución de probabilidad^{51,52}. Esta distribución mide el grado de conocimiento inicial que se tiene sobre la variable de interés, así que el uso de una u otra distribución a priori utilizada generará ciertas diferencias en la distribución a posteriori.

Existen dos tipos de distribución a priori: informativa y no informativa⁵¹. La distribución a priori informativa es utilizada cuando se tiene un conocimiento previo sobre la variable de interés, y la distribución a priori no informativa cuando no existe este conocimiento y se asume la misma probabilidad para cada valor. Cuando en la investigación bayesiana se involucra variables de interés como proporciones, la distribución que puede ser utilizada como distribución a priori es la distribución $Beta(\alpha, \beta)$, donde α y β son los parámetros de la distribución (ecuación 12).

$$f(\theta|\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \theta^{\alpha-1} (1 - \theta)^{\beta-1}$$

$$Media = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

$$varianza = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}$$
(12)

La distribución Beta se sugiere en estos casos debido a que sirve para modelar el comportamiento de variables cuyos valores están entre 0 y 1⁵². El proceso de formalización de los conocimientos previos sobre la variable de interés en los parámetros de la distribución a priori se llama elicitación de los parámetros.

3.11.3.3. Obtención de los valores para los parámetros de la distribución a priori

Cuando se tiene una distribución a priori Beta, los parámetros α y β pueden ser estimados mediante dos métodos: uno propuesto por Joseph⁵³ y el otro propuesto por Tovar⁵⁴.

El método propuesto por Joseph consiste en el siguiente proceso:

- Determinar un intervalo fijo (θ_1, θ_2) en el que se puede encontrar el valor real de la variable de interés, a partir del conocimiento previo que se tenga.
- Estimar el valor promedio θ_0 entre θ_2 y θ_1 e igualarlo a la expresión de la media de la distribución Beta (ecuación 13).

$$\theta_0 = \frac{\theta_1 + \theta_2}{2} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (13)$$

- Estimar el cuarto del rango del intervalo e igualarlo con la expresión de la desviación estándar de la distribución Beta (ecuación 14)

$$\frac{\theta_2 - \theta_1}{4} = \sqrt{\frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)}} \quad (14)$$

- A partir de la ecuación 13 y 14, despejar los parámetros α y β .

$$\alpha = w * \beta$$

$$\beta = \frac{\frac{w}{(1+w)^2} - m}{m(1+w)} \quad (15)$$

Donde,

$$m = \left(\frac{\theta_2 - \theta_1}{4} \right)^2 \quad w = \frac{\theta_0}{1 - \theta_0}$$

El método propuesto por Tovar consiste en el siguiente proceso:

- Determinar un intervalo fijo (θ_1, θ_2) en el que se puede encontrar el valor real de la variable de interés, a partir del conocimiento previo que se tenga.
- Estimar el valor promedio θ_0 entre θ_2 y θ_1 e igualarlo a la expresión de la media de la distribución Beta (ecuación 13).

$$\theta_0 = \frac{\theta_1 + \theta_2}{2} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (16)$$

- Estimar la varianza muestral e igualarlo con la expresión de la varianza de la distribución Beta (ecuación 14)

$$\sigma^2 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)} \quad (17)$$

- A partir de la ecuación 13 y 14, despejar los parámetros α y β .

$$\alpha = w * \beta$$

$$\beta = \frac{w - [(w + 1)^2]\sigma^2}{[w^3 + 3w^2 + 3w + 1]\sigma^2} \quad (18)$$

Donde

$$w = \frac{\theta_0}{1 - \theta_0}$$

En caso de no existir información sobre los posibles valores que pueda tomar la variable de interés, una propuesta es a través del método de Bayes Empírico, el cual no involucra conocimientos de la variable de un experto o de la literatura, sino que estima los parámetros de la distribución a partir de los datos observados en el estudio⁵⁵.

3.11.3.4. Factor de Bayes

El Factor de Bayes es un método de selección entre dos modelos, el cual es calculado a través del cociente entre las probabilidades predictivas a posteriori de observar en una nueva muestra del mismo tamaño, los mismos éxitos (X) observados en el estudio, de un modelo (M_1) respecto al otro (M_2)⁵⁵.

$$FB = \frac{P(X|M_1)}{P(X|M_2)} \quad (19)$$

De acuerdo al valor que tome el FB, se estableció una escala de interpretación de la siguiente manera⁵⁶:

FB	Fuerza de evidencia a favor de M_1
<1	Negativa (apoya a M_2)
1 a 3	Muy escasa
3 a 10	Sustancial
10 a 30	Fuerte
30 a 100	Muy fuerte
>100	Decisiva

3.12. Técnicas de remuestreo

Existen diversas técnicas de remuestreo que representan una herramienta práctica para validación de pruebas diagnósticas, estas permiten estimar de manera empírica diferentes parámetros de interés a través de la aproximación de la distribución muestral del parámetro⁵⁷.

3.12.1. Bootstrap

El Bootstrap es una de las técnicas de remuestreo que consiste en generar aleatoriamente un gran número de observaciones a partir de los datos observados, del mismo tamaño de la muestra observada y con reemplazamiento de los datos. Este proceso se puede realizar repetidas veces para generar nuevas muestras simuladas, y estimar con cada una de ellas el parámetro de interés con una mayor precisión⁵⁷.

3.12.2. MCMC y muestreo de Gibbs

Los métodos Monte Carlo basados en Cadenas de Markov (MCMC por sus siglas en inglés) son muy utilizados en el enfoque bayesiano, debido a que permiten simular extracciones directas de alguna distribución compleja de interés. Este método tiene este nombre debido a que utilizan los valores de muestra anteriores para generar aleatoriamente el siguiente valor de muestra, generando una cadena de Markov, Un método particular del MCMC es el muestreador de Gibbs, este busca generar una cadena de Markov con la distribución posterior deseada como su distribución estacionaria, lo que significa que después de varias iteraciones, la extracción de muestras de la estacionada debe aproximarse la extracción de la

distribución posterior de elección⁵⁸. Estos métodos son iterativos y son realizado computacionalmente.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar la validez de criterio de un conjunto de indicadores construidos para identificar individuos con posible dengue, a partir de los signos y síntomas reportados por el paciente en consulta médica.

4.2. Objetivos específicos

- Desarrollar reglas de clasificación diagnóstica usando la teoría de las variables latentes, a partir de los signos y síntomas que presenta el paciente en la consulta médica.
- Estimar los parámetros de desempeño de las reglas de clasificación construidas considerando la presencia-ausencia de un patrón de oro.
- Determinar el desempeño de las reglas de clasificación construidas con el de otras reportadas en la literatura.

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio

El tipo de estudio de este trabajo es un estudio de validación de pruebas diagnósticas con diseño de cohorte⁵⁹, cuya finalidad es evaluar la capacidad diagnóstica de pruebas de tamizaje a partir de un patrón de oro imperfecto.

Este es un estudio basado en datos secundarios, de estudios prospectivos en pacientes febriles en los tres niveles de atención. La primera base de datos es de la cohorte multicéntrica de pacientes con síndrome febril agudo, analizada por la Red Aedes entre 2003 y 2011 en las zonas endémicas de Colombia: Bucaramanga,

Neiva, Cali y Palmira⁶⁰, pacientes que fueron ingresados en los servicios ambulatorios de urgencias o consulta oportuna en las primeras 96 horas de iniciada la fiebre o en las primeras 24 horas de hospitalización bajo el diagnóstico de dengue. La segunda base de datos es la de un estudio prospectivo de sujetos febriles realizado en Cali, Colombia, entre marzo y diciembre de 2012⁶¹, donde se incluyó todos los pacientes que asistieron a 14 instituciones de salud de atención primaria, secundaria y terciaria, y quienes fueron diagnosticados clínicamente con dengue o para quienes se realizó una prueba de dengue. En este estudio se recolectó información sobre signos, síntomas y parámetros de laboratorio, a partir de la historia clínica y fichas de notificación del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), y en la cual se realizaron pruebas confirmatorias de dengue.

5.2. Área de estudio

Este proyecto de investigación está enmarcado en la continuación del análisis de una cohorte multicéntrica de pacientes con síndrome febril agudo, analizada por la Red Aedes entre los años 2003 y 2011 en zonas endémicas de Colombia: Bucaramanga, Neiva, Cali y Palmira, y del análisis de información de un estudio prospectivo de pacientes febriles realizado en Cali, entre marzo y diciembre de 2012.

5.3. Población y muestra

La población objetivo que se consideró para la construcción y validación de pruebas corresponde a pacientes con síndrome febril agudo, pacientes cuyo diagnóstico de dengue no está confirmado por una prueba de oro. En este caso se propuso utilizar la primera base de datos mencionada anteriormente para el proceso de construcción de los indicadores, esta base de datos contiene la información de 2.157 individuos. La segunda base de datos fue utilizada para realizar el proceso de validación de criterio de los indicadores construidos, y contiene información de 525 individuos. Bajo este último tamaño de muestra, y utilizando la fórmula del tamaño de muestra para estimar la sensibilidad o especificidad de una prueba diagnóstica⁶², se espera un nivel de significancia del 5% y una potencia del 80%, para una sensibilidad esperada de la prueba de tamizaje de 85% y un error del 5,30%. En

este caso el tamaño de muestra estuvo condicionado a la cantidad de pacientes que participaron en dichos estudios.

Para este estudio se incluyó todos los pacientes febriles que participaron en los estudios de donde surge la información para la construcción de las dos bases de datos: cohorte multicéntrica de pacientes con síndrome febril agudo, analizada por la Red Aedes entre 2003 y 2011 en las zonas endémicas de Colombia y estudio prospectivo de sujetos febriles realizado en Cali, Colombia, entre marzo y diciembre de 2012⁶¹. Se excluyó aquellos participantes que no tenían resultado de al menos una de las pruebas de referencia consideradas y aquellos pacientes que fueron clasificados como dengue probable y no se pudo confirmar o descartar la enfermedad.

5.4. Variables

Los indicadores fueron contruidos para identificar si un paciente febril tiene o no dengue (variable dependiente) considerando la presencia o ausencia de 27 signos y síntomas (variables independientes) que se presentan a continuación:

Tabla 1. Signos y síntomas evaluados para la construcción de los indicadores

Signos y síntomas	Descripción	Tipo de variable	Valores
Artralgia	Dolor de articulaciones	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Cefalea	Dolor de cabeza intenso y persistente, acompañado de sensación de pesadez	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Dolor retroocular	Sensación urente, pulsátil, dolorosa o lacerante en los alrededores de los ojos	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Mialgias	Dolor muscular	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Diarrea	Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Dolor abdominal	Dolor en la zona abdominal	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Hígado palpable o hepatomegalia	Aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Vómito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente

Edemas	Presencia de exceso de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo, que en ocasiones, puede ofrecer el aspecto de una hinchazón blanda	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Escalofríos	Temblor involuntario y repentino asociado con una sensación de frío	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Hiporexia	Pérdida o disminución parcial del apetito	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Exantema	Erupción cutánea, como enrojecimiento, protuberancias, y a veces pústulas, que cubre un área grande del cuerpo.	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Eritema	Enrojecimiento de la piel debido al aumento de la sangre contenida en los capilares	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Gingivorragia	Hemorragia espontanea producida en las encías	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Hematemesis	Vómitos de sangre fresca no digerida por la secreción gástrica	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Odinofagia	Dolor de garganta	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Prurito	Erupción que se manifiesta con cambios en el color o la textura de la piel	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Alteración de conciencia		Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Epistaxis	Hemorragia nasal	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Petequias	Pequeños derrames vasculares cutáneos	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Rinorrea	Flujo o emisión abundante de líquido por la nariz	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel y mucosas, ocasionado por aumento de bilirrubina en la sangre, como resultado de ciertos trastornos hepáticos	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Irritabilidad		Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Insomnio	Falta de sueño	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Somnolencia	Sensación de cansancio, pesadez, sueño	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Infección conjuntival	Enrojecimiento del glóbulo ocular	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Tos	Reflejo que mantiene despegada la garganta y las vías respiratorias	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
Leucopenia	Trastorno de la sangre caracterizado por la disminución del número de leucocitos en la sangre por debajo de 4000 leucocitos/mm ³	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente

Trombocitopenia	Cualquier trastorno en el cual hay una cantidad anormal baja de plaquetas por debajo de 100.000 plaquetas/mm ³ .	Cualitativa nominal	0 = Ausente 1= Presente
-----------------	---	---------------------	----------------------------

5.5. Recolección de información

Los datos para esta investigación ya fueron recolectados en los proyectos de la cohorte multicéntrica analizada por la Red Aedes entre los años 2003 y 2011 y en el estudio prospectivo de pacientes febriles realizado en Cali, entre marzo y diciembre de 2012, y compartidos para esta investigación.

5.6. Análisis estadístico

5.6.1. Análisis exploratorio de los datos

Inicialmente se realizó un análisis bivariado y multivariado de 27 signos y síntomas presentes en 2.157 pacientes febriles de una cohorte multicéntrica de pacientes con síndrome febril agudo, analizada por la Red Aedes entre 2003 y 2011. A partir de este análisis se estimó la proporción de personas que presenta cada uno de los signos y síntomas, así como se identificaron asociaciones entre presencia de dengue o no con los signos y síntomas presentados en la Tabla 1. Este proceso fue realizado usando Prueba Chi-Cuadrado o Prueba Exacta de Fisher, según fuese el caso. Se utilizó la prueba Chi Cuadrado en los casos en los cuales menos del 20% de las celdas de la tabla cruzada entre el signo o síntoma estudiado y el diagnóstico de dengue tuvieron valor esperado menor a 5 y cuando ninguna celda tenía valor esperado menor a 1, caso contrario se utilizó la Prueba Exacta de Fisher. Para las pruebas estadísticas mencionadas se utilizó un nivel de significancia del 1%. Así mismo se analizó el tiempo de inicio de fiebre para los pacientes con dengue confirmado o probable y los descartados, estimando la mediana y el rango intercuartílico, y se determinó si existía diferencia entre los dos grupos a través de la prueba U-Mann Whitney.

Con los signos y síntomas asociados a dengue, se realizó un análisis multivariado con el fin de identificar las relaciones entre ellos y diagnóstico de dengue, así como la existencia de una relación directamente proporcional en un solo sentido entre los síntomas, es decir, una relación que indique que la presencia de todos los síntomas suman al grado de expresión de la enfermedad, y no que la presencia de algunos síntomas suman y resten en la medición, esta condición es conocida como factor tamaño, la cual es necesaria para la construcción de un indicador a través de técnicas multivariadas.

5.6.2. Construcción de indicadores

Para la aproximación del grado de presencia de dengue en un paciente se propuso la construcción de dos indicadores a través del Análisis Factorial Múltiple (AFM), en el cual se utiliza la correlación entre los signos y síntomas (variables observables) reportados por el paciente al médico en consulta médica, para formar factores que permiten la estimación de pesos para cada signo y síntoma, con el fin de construir una función lineal que aproxime numéricamente la expresión de la enfermedad en el individuo (variable latente) a través de una escala numérica.

Se propuso la construcción de dos indicadores asumiendo el grado de presencia de la enfermedad (dengue) como una variable latente que no puede ser directamente medida, pero si puede ser aproximada a través de la información contenida en los signos y síntomas que reporta el paciente. El primer indicador se desarrolló considerando solo signos y síntomas, y el segundo indicador signos y síntomas adicionando leucopenia y trombocitopenia.

5.6.2.1. Indicador con signos y síntomas

Se realizó el AFM a partir del cual se estimaron los pesos relativos de cada uno de los signos y síntomas que componen el indicador, transformando los valores del vector propio asociado al primer eje factorial, mediante la división de cada valor sobre la suma de todos ellos, multiplicado por 100; de ese modo se definió un rango de valores del índice entre 0 y 100. La ecuación del indicador se definió como la

suma ponderada entre los pesos relativos multiplicadas por el peso del grupo y la respuesta a cada signo y síntoma

5.6.2.2. Indicador con signos y síntomas más hemograma

Se realizó el AFM para estimar los pesos relativos de cada uno de los signos y síntomas considerados en el indicador, incluyendo los dos relacionados con el hemograma: leucopenia y trombocitopenia. Para estimar estos pesos se transformaron los valores del vector propio asociado al primer eje factorial, dividiendo cada peso sobre la suma de todos ellos y se multiplicó por 100. Se agruparon los signos y síntomas no relacionados con el hemograma, y aparte el grupo de los 2 síntomas relacionados con el hemograma. Para el primer grupo se definió un rango de 0 a 100, por lo que el peso relativo transformado se multiplicó por este peso del grupo, y para el segundo grupo se definió un rango según la suma de los pesos transformados de los dos síntomas, es decir, si el peso de los dos síntomas sumaba 33,00, el rango del indicador para este grupo era de 0 a 33. Se realizó el mismo proceso que para el otro grupo, multiplicando cada peso transformado por el peso de este grupo. La ecuación del indicador se definió como la suma ponderada entre los pesos relativos multiplicadas por el peso del grupo y la respuesta a cada signo y síntoma.

5.6.3. Puntos de corte

Para cada uno de los dos indicadores se definió el punto de corte para establecer presencia o ausencia de dengue, usando curva ROC no paramétrica e Índice de Youden, seleccionando el punto de corte donde se maximiza este índice. Para la curva ROC se contaba previamente con el diagnóstico confirmatorio o no de dengue para cada una de las personas.

5.6.4. Validación criterio de indicadores de clasificación

Respecto al proceso de validación de los dos índices construidos se utilizó una base de datos de signos y síntomas de un total de 525 personas, 25 con diagnóstico confirmado y 500 descartados, no se consideraron los casos

probables. Se propuso utilizar como prueba de referencia, las siguientes 10 combinaciones de pruebas, cuyos resultados positivos y negativos son los considerados en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción pruebas de referencia y resultados

Prueba de referencia	Resultado	
	Positivo	Negativo
PCR	Positivo	Negativo
PCR + Ns1	Dos resultados positivos	Al menos un resultado negativo
PCR + IgG	Dos resultados positivos	Al menos un resultado negativo
PCR + IgM	Dos resultados positivos	Al menos un resultado negativo
PCR + IgM/IgG	PCR Positivo y al menos un positivo entre IgG o IgM	PCR negativo y IgM /IgG negativo
Ns1	Positivo	Negativo
Ns1 + IgG	Dos resultados positivos	Al menos un resultado negativo
Ns1 + IgM	Dos resultados positivos	Al menos un resultado negativo
Ns1 + IgM/IgG	NS1 Positivo y al menos un positivo entre IgG o IgM	NS1 negativo y IgM /IgG negativo
Algoritmo Caicedo et al⁷³	1) resultado positivo de RT-PCR 2) ELISA positivo para dengue NS1 o 3) seroconversión en anticuerpos IgM específicos del dengue o IgG de la fase aguda a la fase convaleciente	Resultado negativo en todas las pruebas o que no cumpla la condición para ser positivo

Para realizar la validación se propusieron cuatro escenarios para la estimación de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los indicadores desarrollados:

1. Asumiendo la prueba de referencia como patrón de oro:
 - Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque frecuentista
 - Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque bayesiano
2. Asumiendo la prueba de referencia como patrón de oro imperfecto:
 - Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque frecuentista
 - Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque bayesiano

5.6.4.1. Caso 1: Asumiendo prueba de referencia como patrón de oro

En este escenario se asumió que las pruebas de referencia son patrones de oro para la clasificación de individuos con dengue. Para evaluar la capacidad predictiva de los indicadores desarrollados, se definió el siguiente modelo estadístico:

Sea R el resultado del patrón de oro y T el resultado del indicador, tal que:

$$T = \begin{cases} 1; & \text{si el resultado del indicador es positivo} \\ 0; & \text{si el resultado del indicador es negativo} \end{cases}$$

Y

$$R = \begin{cases} 1; & \text{si el resultado del patrón de oro es positivo} \\ 0; & \text{si el resultado del patrón de oro es negativo} \end{cases}$$

De modo que,

Tabla 3. Caracterización de indicador (T) de acuerdo con una prueba de referencia (R)

Indicador	Prueba de referencia		Total
	R=1	R=0	
T=1	A	b	a + b
T=0	C	d	c + d
Total	a + c	b + d	N

Tal que,

$$\pi = P(R = 1) = \text{prevalencia de dengue en la población}$$

$$\lambda_1 = P(T = 1|R = 1) = \text{sensibilidad del indicador}$$

$$\lambda_2 = P(T = 0|R = 0) = \text{especificidad del indicador}$$

Donde λ_1 y λ_2 toman valores no negativos en el intervalo (0,1). De la Tabla 4 se definen las siguientes probabilidades de ocurrencia para cada celda:

$$\begin{aligned} p_{11} &= P(T = 1, R = 1) \\ p_{10} &= P(T = 1, R = 0) \end{aligned} \tag{20}$$

$$p_{01} = P(T = 0, R = 1)$$

$$p_{00} = P(T = 0, R = 0)$$

Sean las variables aleatorias A, B, C y D tales que

$$A = \begin{cases} 1, & \text{si ocurre } T = 1, R = 1 \\ 0, & \text{si ocurre otro caso} \end{cases}$$

$$B = \begin{cases} 1, & \text{si ocurre } T = 1, R = 0 \\ 0, & \text{si ocurre otro caso} \end{cases}$$

$$C = \begin{cases} 1, & \text{si ocurre } T = 0, R = 1 \\ 0, & \text{si ocurre otro caso} \end{cases}$$

$$D = \begin{cases} 1, & \text{si ocurre } T = 0, R = 0 \\ 0, & \text{si ocurre otro caso} \end{cases}$$

Donde A, B, C y D tienen distribución Bernoulli con parámetros p_{11}, p_{10}, p_{01} y p_{00} , respectivamente, y el conjunto de valores que pueden tomar estas variables se distribuyen Multinomial $(n, p_{11}, p_{10}, p_{01}, p_{00})$, de modo que,

$$P(A = a, B = b, C = c, D = d | n, p_{11}, p_{10}, p_{01}, p_{00}) = \left(\frac{n!}{a! b! c! d!} \right) p_{11}^a p_{01}^b p_{10}^c p_{00}^d \quad (21)$$

Con $p_{ij} \in (0,1)$ y $\sum_{ij} p_{ij} = 1$. Luego, reparametrizando el modelo en la ecuación 20 respecto a los parámetros de interés $\pi, \lambda_1, \lambda_2$ se tiene:

$$\begin{aligned} p_{11} &= P(T = 1, R = 1) = \pi(\lambda_1) \\ p_{10} &= P(T = 1, R = 0) = (1 - \pi)(1 - \lambda_2) \\ p_{01} &= P(T = 0, R = 1) = \pi(1 - \lambda_1) \\ p_{00} &= P(T = 0, R = 0) = (1 - \pi)(\lambda_2) \end{aligned} \quad (22)$$

De modo que el modelo multinomial (ecuación 21) es expresado en términos de los nuevos parámetros de interés $\lambda_1, \lambda_2, \pi$, así:

$$\begin{aligned} P(A = a, B = b, C = c, D = d | \lambda_1, \lambda_2, \pi) \\ = \left(\frac{n!}{a! b! c! d!} \right) (\pi \lambda_1)^a [(1 - \pi)(1 - \lambda_2)]^b [\pi(1 - \lambda_1)]^c [(1 - \pi)(\lambda_2)]^d \end{aligned} \quad (23)$$

5.6.4.1.1. Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque frecuentista de la estadística

A partir de la ecuación 23 se aplica el método de máxima verosimilitud, derivando los estimadores de la sensibilidad y especificidad del indicador, obteniendo las expresiones para estimar los parámetros de desempeño λ_1 y λ_2 , así mismo de la prevalencia de la enfermedad π :

$$\begin{aligned}\hat{\lambda}_1 &= \frac{a}{a+c} \\ \hat{\lambda}_2 &= \frac{d}{b+d} \\ \hat{\pi} &= \frac{a+c}{n}\end{aligned}\tag{24}$$

Se utilizó el método de remuestreo Bootstrap con 10.000 repeticiones para realizar la estimación puntual y por intervalo de la sensibilidad y especificidad del indicador. Para la estimación puntual se consideró el valor de la mediana de las 10.000 estimaciones y para la estimación por intervalo se realizó a través de intervalos de confianza asintóticos del 95% de confianza.

5.6.4.1.2. Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque bayesiano

Desde el enfoque bayesiano, la elicitación de la distribución de λ_1, λ_2 y π normalmente se realiza a través de la distribución Dirichlet, la cual es la distribución conjugada de la distribución multinomial⁵¹, sin embargo, la distribución Dirichlet se recomienda cuando la proporción de los parámetros de interés suman una cantidad igual a uno. En este caso, debido a que el modelo multinomial fue reparametrizado en términos de λ_1, λ_2 y π (ecuación 23), estas proporciones no suman uno, pues se asume independencia entre estos parámetros. Al asumir independencia, es posible asociar distribuciones a priori betas independientes para λ_1, λ_2 y π , las cuales tienen

un espacio paramétrico acotado entre 0 y 1. De este modo, las distribuciones a priori estarían definidas de la siguiente manera:

$$f(\lambda_1) \sim \text{Beta}(\alpha_1, \beta_1)$$

$$f(\lambda_2) \sim \text{Beta}(\alpha_2, \beta_2) \quad (25)$$

$$f(\pi) \sim \text{Beta}(\alpha_3, \beta_3)$$

Después de aplicar el teorema de Bayes, las distribuciones a posteriori de los parámetros de desempeño quedan definidas así

$$f(\lambda_1|a, b, c, d) \sim \text{Beta}(\alpha^*_1 = \alpha_1 + a; \beta^*_1 = \beta_1 + c)$$

$$f(\lambda_2|a, b, c, d) \sim \text{Beta}(\alpha^*_2 = \alpha_2 + d; \beta^*_2 = \beta_2 + b) \quad (26)$$

La elicitación de los parámetros de la distribución a priori de λ_1 y λ_2 , es decir $\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2$ fue realizada a través de distribuciones a priori conjugadas informativas, usando el método de Tovar y el método de Joseph (Anexo A-7). La construcción de los intervalos de posibles valores que puede tomar la sensibilidad y especificidad del indicador se realizó mediante el método empírico de Bayes, utilizando el valor mínimo y máximo de éstos en los intervalos de confianza estimados mediante el enfoque frecuentista, tanto de aquellos obtenidos asumiendo la prueba referencia como patrón de otro, como asumiendo un patrón de oro imperfecto y según prueba de referencia. Para ejemplificar lo dicho anteriormente, supongamos que la estimación por intervalo para la sensibilidad del indicador, asumiendo la prueba de referencia como un patrón de oro, fue (35,82 – 41,86), y asumiendo la prueba de referencia como patrón de oro imperfecto fue (28,37 – 34,11), para implementar el método de Tovar y método de Joseph, el intervalo de valores para la elicitación de los parámetros de la distribución a priori de la sensibilidad fue (28,37 – 41,86).

A través del método MCMC con 10.000 iteraciones y un burning de 1.000 registros, se estimó el valor de la mediana de la sensibilidad y especificidad para cada indicador y por cada una de las 10 pruebas de referencia. Las regiones de

credibilidad fueron estimadas a través del percentil 2,5% y 97,5%. Se utilizó el Factor de Bayes para realizar la selección de la estimación de sensibilidad y especificidad para cada escenario, según método de elicitación: método de Tovar (M_1) y método de Joseph (M_2)

5.6.4.2. Caso 2: Asumiendo prueba de referencia como patrón de oro imperfecto

Debido a que la prueba de referencia no es un patrón de oro, se desconoce el estado real del paciente: enfermo o sano. En este caso se definió una nueva variable aleatoria D que corresponde al estado real del paciente, la cual no es observable en el estudio.

$$D = \begin{cases} 1, & \text{presenta dengue} \\ 0, & \text{no presenta dengue} \end{cases}$$

Tal que,

$\pi = P(D = 1)$ = prevalencia de dengue en la población

$\lambda_1 = P(T = 1|D = 1)$ = sensibilidad del indicador para detección de dengue

$\lambda_2 = P(T = 0|D = 0)$ = especificidad del indicador para detección de dengue

$\delta_1 = P(R = 1|D = 1)$ = sensibilidad del patrón de oro imperfecto para detección de dengue

$\delta_2 = P(R = 0|D = 0)$ = especificidad del patrón de oro imperfecto para detección de dengue

Asumiendo que el índice T y las pruebas de referencia R son condicionadas independientemente del estado real del paciente D , las probabilidades p_{11} , p_{10} , p_{01} y p_{00} se representarían como $P(T = t, R = r) = P(T = t, R = r | D = 1) + P(T = t, R = r | D = 0)$, así

$$\begin{aligned} p_{11} &= P(T = 1, R = 1) = \pi(\lambda_1)(\delta_1) + (1 - \pi)(1 - \lambda_2)(1 - \delta_2) \\ p_{10} &= P(T = 1, R = 0) = \pi(\lambda_1)(1 - \delta_1) + (1 - \pi)(1 - \lambda_2)(\delta_2) \\ p_{01} &= P(T = 0, R = 1) = \pi(1 - \lambda_1)(\delta_1) + (1 - \pi)(\lambda_2)(1 - \delta_2) \end{aligned} \quad (27)$$

$$p_{00} = P(T = 0, R = 0) = \pi(1 - \lambda_1)(\delta_1) + (1 - \pi)(\lambda_2)(\delta_2)$$

Y la expresión de la función de verosimilitud reparametrizada es la siguiente:

$$\begin{aligned} L(a, b, c, d | \lambda_1, \lambda_2, \delta_1, \delta_2, \pi) \\ = [\pi(\lambda_1)(\delta_1) + (1 - \pi)(1 - \lambda_2)(1 - \delta_2)]^a \\ * [\pi(\lambda_1)(1 - \delta_1) + (1 - \pi)(1 - \lambda_2)(\delta_2)]^b \\ * [\pi(1 - \lambda_1)(\delta_1) + (1 - \pi)(\lambda_2)(1 - \delta_2)]^c \\ * [\pi(1 - \lambda_1)(1 - \delta_1) + (1 - \pi)(\lambda_2)(\delta_2)]^d \end{aligned} \quad (28)$$

5.6.4.2.1. Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque frecuentista de la estadística

Al derivar los estimadores de máxima verosimilitud para la sensibilidad y especificidad del indicador bajo el supuesto de independencia condicional y el supuesto de que la sensibilidad y especificidad de la prueba de referencia son conocidas, la expresión de estos parámetros es la siguiente:

$$\begin{aligned} \hat{\lambda}_1 &= \frac{\delta_2(a + c) - c}{n(\delta_2 - 1) + (a + b)} \\ \hat{\lambda}_2 &= \frac{\delta_1(b + d) - b}{n\delta_1 - (a + b)} \\ \hat{\pi} &= \frac{\hat{\lambda}_1(a + b - n + \delta_2 * n)}{(a + c)(\delta_1 + \delta_2 - 1)} \end{aligned} \quad (29)$$

Sobre el valor de la sensibilidad y especificidad de los patrones de oro imperfectos, se realizó revisión en la literatura sobre la estimación de sus parámetros en contextos similares al de Colombia, y de los valores encontrados en la literatura, se calculó el valor promedio de la sensibilidad y especificidad por cada prueba de referencia. En el caso del algoritmo propuesto e Caicedo et al⁷³, como no fue posible

establecer un intervalo de posibles valores que pudiese tomar este algoritmo ni por literatura ni por expertos, se realizó la estimación de su sensibilidad y especificidad a través de estimación bayesiana, esto se realizó a partir de la estimación de sensibilidad y especificidad de los indicadores considerando un patrón de oro imperfecto, en donde a partir de la sensibilidad y especificidad de indicadores y prevalencia mediante el método MCMC, se pudo establecer la sensibilidad y especificidad.

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad promedio de las pruebas de referencia

Prueba de referencia	Sensibilidad	Especificidad	Referencias
RT-PCR	81,98%	97,80%	64, 66, 67, 68, 69, 70, 72
RT-PCR + Ns1	75,10%	95,60%	70, 72
RT-PCR + IgG	94,86%	83,30%	70, 72
RT-PCR + IgM	94,30%	83,30%	64, 66, 72
RT-PCR + IgM/IgG	95,66%	83,30%	66, 70
Ns1	59,84%	93,69%	9, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 72
Ns1 + IgM	78,80%	91,18%	9, 63, 64, 65, 66, 68, 70, 71, 72
Ns1 + IgG	88,66%	92,30%	70
Ns1 + IgM/IgG	85,76%	90,69%	68, 70, 71
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	86,36%	83,77%	Estimación bayesiana

Se utilizó el método de remuestreo Bootstrap con 10.000 repeticiones para realizar la estimación puntual y por intervalo de la sensibilidad y especificidad del indicador. Para la estimación puntual se consideró el valor de la mediana de las 10.000 estimaciones y para la estimación por intervalo se realizó a través de intervalos de confianza asintóticos del 95% de confianza.

5.6.4.2.2. Estimación de parámetros de desempeño desde el enfoque bayesiano

La estimación bayesiana de la sensibilidad y especificidad del índice considerando un patrón de oro imperfecto, requiere encontrar la distribución de probabilidad a priori conjunta para los parámetros $\lambda_1, \lambda_2, \delta_1, \delta_2, \pi$. Por la naturaleza de estos parámetros y el rango de valores acotado entre 0 y 1, se propuso como distribución

a priori la distribución beta para cada uno de estos, asumiendo independencia entre los parámetros.

$$\begin{aligned}
 f(\lambda_1) &\sim \text{Beta}(\alpha_1, \beta_1) \\
 f(\lambda_2) &\sim \text{Beta}(\alpha_2, \beta_2) \\
 f(\delta_1) &\sim \text{Beta}(\alpha_3, \beta_3) \\
 f(\delta_2) &\sim \text{Beta}(\alpha_4, \beta_4) \\
 f(\pi) &\sim \text{Beta}(\alpha_5, \beta_5)
 \end{aligned} \tag{30}$$

Se utilizaron los parámetros obtenidos en el caso 1 para la distribución a priori de la sensibilidad y especificidad del índice, así como se utilizó el valor mínimo y máximo de la sensibilidad y especificidad de las pruebas de referencia encontrados en la literatura mediante el método de Tovar y el método de Joseph (Anexo A-8). Para la obtención de los parámetros de la distribución a priori de la prevalencia de dengue, se utilizó una distribución a priori no informativa, donde se propuso asumir una prevalencia entre 0 y 60%.

Usando el Teorema de Bayes, en el que se combinó la función de máxima verosimilitud de los datos y las distribuciones a priori de los parámetros, se obtuvo la siguiente distribución posterior conjunta

$$\begin{aligned}
 &f(\lambda_1, \lambda_2, \delta_1, \delta_2, \pi | a, b, c, d) \\
 &= (\lambda_1)^{\alpha_1-1} (1 - \lambda_1)^{\beta_1-1} \\
 &* (\lambda_2)^{\alpha_2-1} (1 - \lambda_2)^{\beta_2-1} \\
 &* (\delta_1)^{\alpha_3-1} (1 - \delta_1)^{\beta_3-1} \\
 &* (\delta_2)^{\alpha_4-1} (1 - \delta_2)^{\beta_4-1} \\
 &* (\pi)^{\alpha_5-1} (1 - \pi)^{\beta_5-1} \\
 &* L(a, b, c, d | \lambda_1, \lambda_2, \delta_1, \delta_2, \pi)
 \end{aligned} \tag{31}$$

Dado que esta expresión involucra estructuras de mezcla entre parámetros desconocidos y se dificulta calcular la distribución posterior, se propuso usar el método de Joseph de datos aumentados con muestreo de Gibbs⁵³. Para este proceso se definió la variable latente no observada $D = y_1, y_2, y_3, y_4$ que representa el número no observado de pacientes que en realidad tienen dengue, de modo que

Tabla 5. Caracterización del indicador (T) de acuerdo con una prueba de referencia (R) y datos aumentados

Indicador	D=1		D=0	
	R=1	R=0	R=1	R=0
T=1	y1	a-y1	y2	b-y2
T=0	y3	c-y3	y4	d-y4

Las probabilidades de ocurrencia para cada celda de la tabla pueden ser reparametrizadas así:

$$\begin{aligned}
P(T = 1, R = 1 | D = 1) &= \pi(\lambda_1)(\delta_1) \\
P(T = 1, R = 1 | D = 0) &= (1 - \pi)(1 - \lambda_2)(1 - \delta_2) \\
P(T = 1, R = 0 | D = 1) &= \pi(\lambda_1)(1 - \delta_1) \\
P(T = 1, R = 0 | D = 0) &= (1 - \pi)(1 - \lambda_2)(\delta_2) \\
P(T = 0, R = 1 | D = 1) &= \pi(1 - \lambda_1)(\delta_1) \\
P(T = 0, R = 1 | D = 0) &= (1 - \pi)(\lambda_2)(1 - \delta_2) \\
P(T = 0, R = 0 | D = 1) &= \pi(1 - \lambda_1)(1 - \delta_1) \\
P(T = 0, R = 0 | D = 0) &= (1 - \pi)(\lambda_2)(\delta_2)
\end{aligned} \tag{32}$$

Y la función de verosimilitud es

$$\begin{aligned}
L(y_1, y_2, y_3, y_4 | \lambda_1, \lambda_2, \delta_1, \delta_2, \pi) \\
= \left(\prod_{t,r}^n p_{t,r}^{Y_{t,r}} \right) * \pi^{y_1+y_2+y_3+y_4} (1 - \pi)^{n-y_1-y_2-y_3-y_4} \\
* \lambda_1^{y_1+y_2} (1 - \lambda_1)^{y_3+y_4} * \lambda_2^{c-y_3+d-y_4} (1 - \lambda_2)^{a-y_1+b-y_2} \\
* \delta_1^{y_1+y_3} (1 - \delta_1)^{y_2+y_4} * \delta_2^{b-y_2+d-y_4} (1 - \delta_2)^{a-y_1+c-y_3}
\end{aligned} \tag{33}$$

Usando el Teorema de Bayes, para determinar la distribución a posteriori, dada la información de datos aumentados, se obtuvo la siguiente expresión, la cual representa una forma más simple para la estimación de los parámetros de desempeño del indicador.

$$\begin{aligned}
f(\lambda_1, \lambda_2, \delta_1, \delta_2, \pi | y_1, y_2, y_3, y_4) \\
\propto \pi^{\alpha_5-1+y_1+y_2+y_3+y_4} (1 - \pi)^{\beta_5-1+n-y_1-y_2-y_3-y_4} \\
* \lambda_1^{\alpha_1-1+y_1+y_2} (1 - \lambda_1)^{\beta_1-1+y_3+y_4} \\
* \lambda_2^{\alpha_2-1+c-y_3+d-y_4} (1 - \lambda_2)^{\beta_2-1+a-y_1+b-y_2} \\
* \delta_1^{\alpha_3-1+y_1+y_3} (1 - \delta_1)^{\beta_3-1+y_2+y_4} \\
* \delta_2^{\alpha_4-1+b-y_2+d-y_4} (1 - \delta_2)^{\beta_4-1+a-y_1+c-y_3}
\end{aligned} \tag{34}$$

Los valores de y_1, y_2, y_3, y_4 y a, b, c, d, de la distribución posterior se simularon mediante método MCMC para la extracción de muestras aleatorias de la distribución posterior conjunta usando el método de muestreo de Gibbs. Se realizó 10.000 iteraciones y un burning de 1.000 registros, se estimó el valor de la mediana de la sensibilidad y especificidad para cada indicador, por cada una de las 10 pruebas de referencia y por método de elicitación. Las regiones de credibilidad fueron estimadas a través del percentil 2,5% y 97,5%. Se utilizó el Factor de Bayes para realizar la selección de la estimación de sensibilidad y especificidad para cada escenario, según método de elicitación: método de Tovar (M_1) y método de Joseph (M_2).

5.6.4.3. Estimación de valores predictivos

Para todos los escenarios planteados en la validación respecto a los indicadores construidos, prueba de referencia utilizada y método de estimación de sensibilidad y especificidad, se estimaron los valores predictivos del índice: valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, a través de las fórmulas determinadas por el Teorema de Bates (ecuación 5 y 6). El cálculo se realizó considerando la sensibilidad y especificidad estimada para el indicador, y se estimaron los valores predictivos considerando prevalencias desde 1% hasta 100% con el fin de determinar el comportamiento de la capacidad predictiva de los indicadores para diferentes valores de prevalencia. Los valores predictivos estimados fueron graficados con la prevalencia respectiva.

A continuación se presenta un resumen de la metodología a implementar para la construcción y validación de indicadores, mencionada anteriormente.

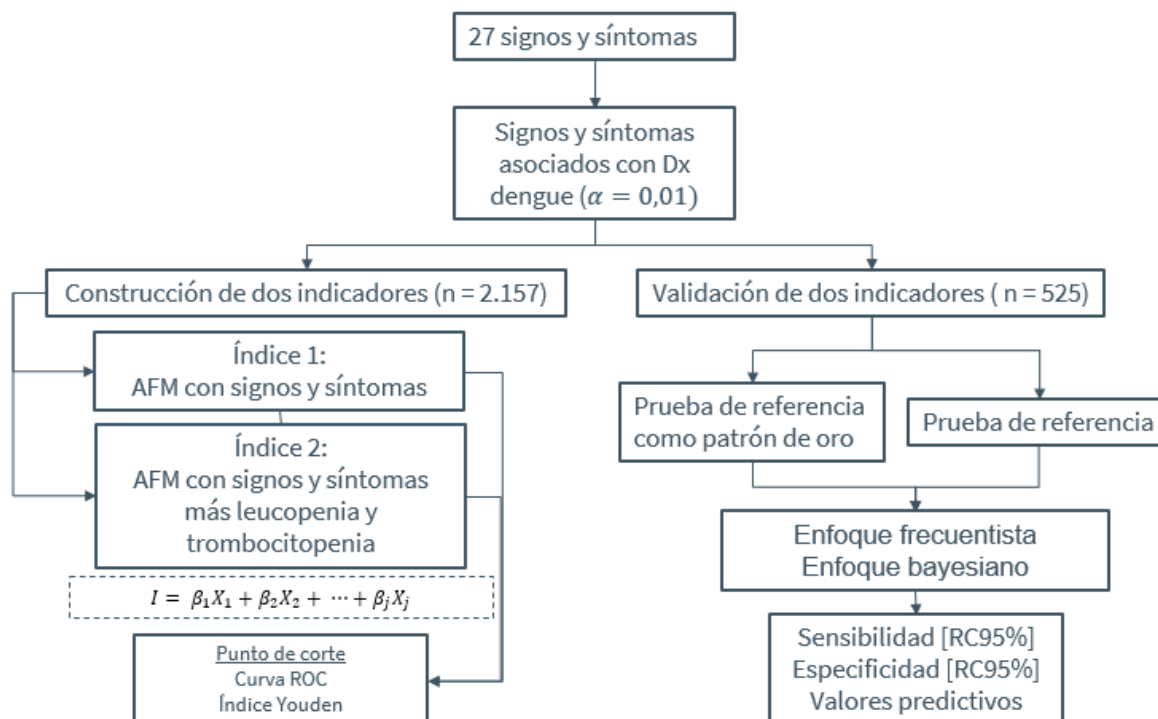


Figura 2. Resumen de metodología aplicada para la construcción y validación de los indicadores

5.6.5. Comparación de los parámetros de desempeño de los indicadores construidos con los algoritmos de diagnóstico de dengue propuestos por Caicedo et al⁷³

Con el fin de comparar el desempeño de los dos indicadores construidos con el de otros reportados en la literatura, se utilizaron cuatro de los algoritmos desarrollados por Caicedo et al⁷³, y se aplicó la misma metodología de validación usada para los indicadores, estimando sensibilidad, especificidad y valores predictivos. En este caso se consideraron los algoritmos con mejor rendimiento de estos autores:

- Algoritmo usando 12 signos y síntomas, y construido con el teorema de Bayes discreto (A12D).
- Algoritmo usando 12 signos y síntomas más leucopenia y trombocitopenia, y construido con el teorema de Bayes discreto (A12DY).
- Algoritmo usando 12 signos y síntomas, y construido con el teorema de Bayes continuo (A12C).
- Algoritmo usando 12 signos y síntomas más leucopenia y trombocitopenia, y construido con el teorema de Bayes continuo (A12CY).

Los 12 síntomas que incluyen estos algoritmos corresponden a dolor de cabeza, escalofrío, hiporexia, ausencia de odinofagia, erupción cutánea, prurito, vómito, alteración de la conciencia, edema, hepatomegalia, ausencia de rinorrea y hemorragia, y a los algoritmos que incluyen resultado de hemograma se agrega leucopenia y trombocitopenia.

6. Resultados

La base de datos de los participantes de la cohorte multicéntrica de pacientes con síndrome febril agudo, analizada por la Red Aedes entre 2003 y 2011 con la cual se construyó los dos indicadores contó con un total de 3.187 participantes, de los cuales no se consideró 1.030 de ellos debido a que no se pudo confirmar la presencia o ausencia de dengue, fueron casos probables, por lo cual se

construyeron los indicadores con la información de 2.157 personas, de los cuales 1.217 personas tienen diagnóstico confirmado de dengue y 940 no tienen la enfermedad. Por otra parte, la base de datos del estudio prospectivo de sujetos febriles realizado en Cali, Colombia, entre marzo y diciembre de 2012, con el cual se realizó la validación de los indicadores, presentó un total de 1.039 registros, de los cuales se consideró 525 participantes, excluyendo los casos de dengue probable. De los 525 participantes, 25 personas tienen diagnóstico confirmado de dengue y 500 no tienen la enfermedad

A partir del análisis exploratorio de los 27 signos y síntomas de 2.157 pacientes con una mediana de 4 [3-4] días de fiebre, se identificó que aquellos asociados con diagnóstico de dengue fueron cefalea, hepatomegalia, vómito, edema, escalofrío, hiporexia, exantema, eritema, gingivorragia, hematemesis, odinofagia, prurito, alteración de conciencia, epistaxis, petequias y rinorrea (Anexo A-1). En la Figura 3 se presenta el análisis multivariado de estos síntomas, en donde se agruparon los síntomas relacionados con hemorragias (gingivorragia, hematemesis, epistaxis, petequias), debido a la baja frecuencia de cada uno de ellos que puede afectar la conformación de factores, y se agregó al análisis la presencia de leucopenia y trombocitopenia, obtenido a partir del hemograma (Figura 3).

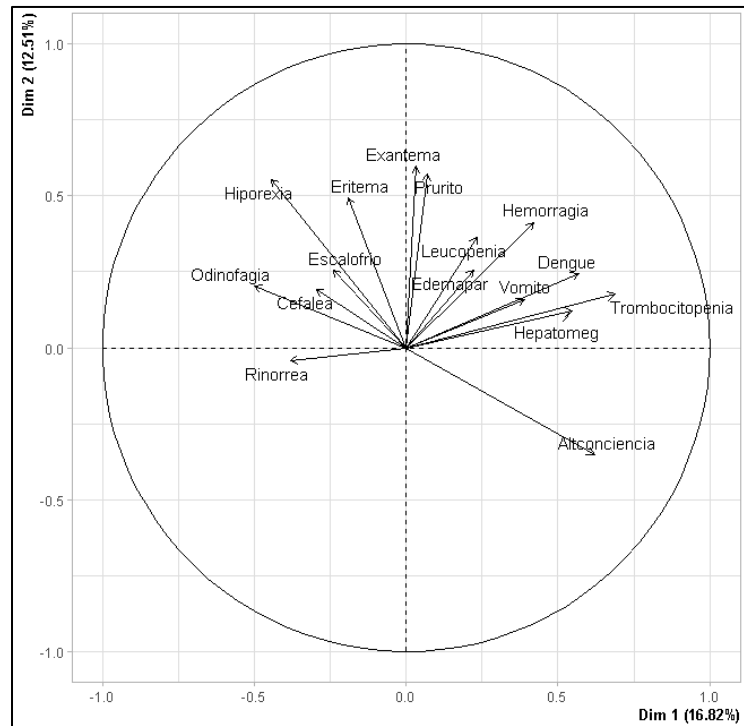


Figura 3. Análisis de correlación de los signos y síntomas asociados con dengue

A partir del análisis multivariado se pudo determinar que los síntomas relacionados con dengue entre los pacientes de estudio fueron cefalea, escalofrío, hiporexia, eritema, odinofagia y rinorrea. Estos dos últimos síntomas corresponden a síntomas de diagnóstico diferencial de dengue, es decir, la presencia de estos síntomas, ayudan a descartar la presencia de la enfermedad durante el proceso de diagnóstico, por tanto, se cambió el sentido de la respuesta, en donde 1 indica ausencia del síntoma y 0 presencia del síntoma.

Respecto a los síntomas de cefalea, escalofrío, hiporexia y eritema, se pudo identificar que estos síntomas son comunes en las personas con dengue y no dengue, siendo más frecuente en los individuos clasificados como no dengue por el procedimiento patrón de oro, de modo que no se incluyeron estos cuatro síntomas en la construcción del indicador. Después de estos ajustes se realizó de nuevo el análisis multivariado, obteniendo los resultados de la Figura 4, en

donde se pudo evidenciar la existencia de factor tamaño sin considerar hemograma y considerando hemograma.

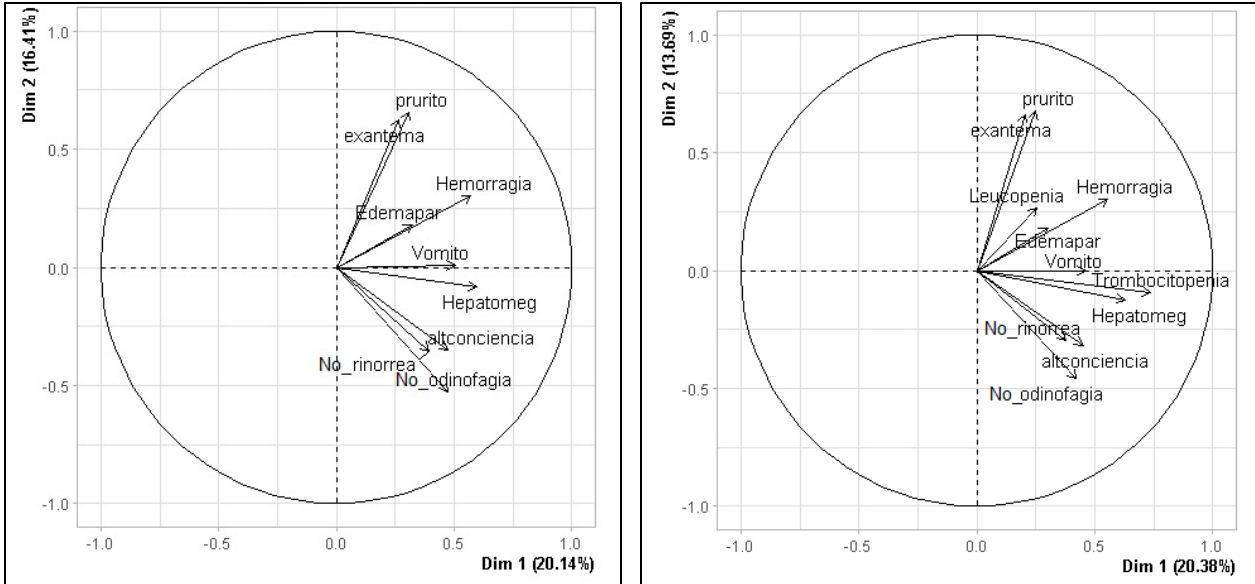


Figura 4. Análisis de correlación de signos y síntomas asociados con dengue con ajustes (lado izquierdo) y análisis de correlación de signos y síntomas más hemograma asociados con dengue con ajustes (lado derecho)

6.1.1.1. Indicador con signos y síntomas

A partir del AFM el cual recogió el 36,55% de la variabilidad de los datos, se estimó los pesos relativos de cada uno de los 9 signos y síntomas, la transformación de estos valores se presenta en el (Anexo A-2). La ecuación del indicador se definió de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 \text{Indice} = & 14,85 * \text{Hepatomegalia} + 12,33 * \text{Vómito} + 8,22 * \text{Edema} + 5,87 \\
 & * \text{Exantema} + 16,31 * \text{Hemorragia} + 6,98 * \text{Prurito} + 14,03 \\
 & * \text{AltConciencia} + 12,10 * \text{Ausencia_odinofagia} + 9,30 \\
 & * \text{Ausencia_Rinorrea}
 \end{aligned}
 \tag{35}$$

En este indicador se pudo identificar que los síntomas de mayor peso fueron hemorragia (16,31%), hepatomegalia (14,85%), alteración de conciencia (14,03%)

y vómito (12,33%), y los de menor peso correspondieron a prurito (6,98%) y exantema (5,87%).

6.1.1.2. Indicador con signos y síntomas más hemograma

A partir del AFM el cual recogió el 34,07% de la variabilidad de los datos, se estimó los pesos relativos de cada uno de los 9 signos y síntomas, la transformación de estos valores se presenta en el Anexo A-3 y el rango de valores del indicador es de 0 a 122,83. La ecuación del indicador se definió de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{Indice} = & 17,02 * \text{Hepatomegalia} + 12,23 * \text{Vómito} + 8,21 * \text{Edema} + 5,03 \\ & * \text{Exantema} + 16,46 * \text{Hemorragia} + 6,40 * \text{Prurito} + 13,56 \\ & * \text{AltConciencia} + 11,27 * \text{Ausencia_Odinofagia} + 9,82 \\ & * \text{Ausencia_Rinorrea} + 5,99 * \text{Leucopenia} + 16,84 \\ & * \text{Trombocitopenia} \end{aligned} \quad (36)$$

El segundo indicador se compuso de los 9 signos y síntomas mencionados anteriormente más leucopenia y trombocitopenia (ecuación 21). En este indicador se pudo identificar que los síntomas de mayor peso fueron hepatomegalia (17,02%), trombocitopenia (16,84%), hemorragia (16,46%), alteración de conciencia (11,27%) y vómito (12,23%), y los de menor peso correspondieron a prurito (6,40%), leucopenia (5,99%), y exantema (5,03%).

6.1.2. Puntos de corte

Las curvas ROC y resultados del cálculo del Índice de Youden para los dos indicadores se presentan en los anexos A-4, A-5 y A-6. A continuación se presenta los puntos de corte definidos para los dos indicadores.

Tabla 6. Puntos de corte de indicadores

Indicador	Punto de corte
Signos y síntomas	34,00
Signos y síntomas + hemograma	34,50

6.2. Validación de los indicadores desde el enfoque frecuentista

Sobre el proceso de validación criterio de los dos indicadores, se estimó la capacidad predictiva de los dos indicadores por cada una de las 10 pruebas de referencia, asumiendo cada una como patrón de oro y después como patrón de oro imperfecto. Desde el enfoque frecuentista (Tabla 7) se pudo establecer que para los dos indicadores se presenta una sobreestimación de los parámetros de desempeño cuando se asume que la prueba de referencia es un patrón de oro cuando en realidad no lo es. Así mismo se puede observar de manera general que el indicador que incluye el hemograma, presenta una mayor sensibilidad y especificidad en cualquier escenario, comparado con aquel indicador que no lo incluye. Por otra parte, al realizar la validación de los indicadores asumiendo un patrón de oro imperfecto, se puede evidenciar que la fracción de falsos positivos y falsos negativos es mayor que cuando se asume la prueba de referencia como patrón de oro, indicando que la sobreestimación de la sensibilidad aumenta estas dos fracciones.

Tabla 7. Sensibilidad, especificidad, fracción de falsos positivos y negativos de los dos indicadores construidos, usando el enfoque frecuentista

Prueba de referencia	Parámetro de desempeño %		Índice con signos y síntomas		Índice con signos y síntomas más hemograma	
			Patrón de oro	Patrón de oro imperfecto	Patrón de oro	Patrón de oro imperfecto
			% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)
PCR	Sensibilidad	81,98	38,84 [35,82 - 41,86]	31,25 [28,37 - 34,11]	45,70 [42,61 - 48,79]	37,86 [34,85 - 40,87]
	Especificidad	97,8	91,12 [89,36 - 92,88]	89,12 [87,19 - 91,05]	90,85 [89,06 - 92,63]	88,91 [86,97 - 90,86]
	Fracción falsos negativo	18,02	61,16 [58,14 - 64,18]	68,75 [65,87 - 71,63]	54,3 [51,21 - 57,39]	62,14 [59,13 - 65,15]
	Fracción falsos positivo	2,2	8,88 [7,12 - 10,64]	10,88 [8,95 - 12,81]	9,15 [7,36 - 10,94]	11,09 [9,15 - 13,03]
PCR + Ns1	Sensibilidad	75,1	28,04 [25,26 - 30,82]	20,68 [18,17 - 23,19]	43,26 [40,19 - 46,33]	32,42 [29,52 - 35,33]
	Especificidad	95,6	90,52 [88,71 - 92,34]	86,6 [84,49 - 88,71]	90,34 [88,51 - 92,17]	86,36 [84,24 - 88,49]
	Fracción falsos negativo	24,9	71,96 [69,18 - 74,74]	79,32 [76,81 - 81,83]	56,74 [53,67 - 59,81]	67,58 [64,68 - 70,48]
	Fracción falsos positivo	4,4	9,48 [7,67 - 11,29]	13,4 [-68,71 - 95,51]	9,66 [7,83 - 11,49]	13,64 [11,52 - 15,76]
PCR + IgG	Sensibilidad	94,86	49,64 [46,54 - 52,73]	47,46 [44,36 - 50,55]	50,33 [47,23 - 53,42]	47,5 [44,41 - 50,6]
	Especificidad	83,3	90,96 [89,18 - 92,74]	75,76 [73,1 - 78,42]	90,45 [88,63 - 92,27]	75,37 [72,7 - 78,04]
	Fracción falsos negativo	5,14	50,36 [47,26 - 53,46]	52,54 [49,44 - 55,64]	49,67 [46,57 - 52,77]	52,5 [49,41 - 55,59]

	Fracción falsos positivo	16,7	9,04 [7,26 - 10,82]	24,24 [21,58 - 26,9]	9,55 [7,73 - 11,37]	24,63 [21,96 - 27,3]
PCR + IgM	Sensibilidad	94,3	62,80 [59,80 - 65,79]	59,11 [56,06 - 62,16]	75,50 [72,84 - 78,17]	70,31 [67,5 - 73,64]
	Especificidad	83,3	91,18 [89,42 - 92,94]	75,92 [73,26 - 78,56]	90,94 [89,16 - 92,72]	75,83 [73,17 - 78,48]
	Fracción falsos negativo	5,7	37,2 [34,2 - 40,2]	40,89 [37,84 - 43,94]	24,5 [21,84 - 27,16]	29,69 [26,88 - 32,5]
	Fracción falsos positivo	16,7	8,82 [7,06 - 10,58]	24,08 [21,42 - 26,74]	9,06 [7,28 - 10,84]	24,17 [21,51 - 26,83]
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	95,66	50,87 [47,56 - 53,95]	47,61 [44,51 - 50,7]	59,95 [56,91 - 62,98]	57,88 [54,82 - 60,94]
	Especificidad	83,3	91,08 [89,31 - 92,84]	75,93 [73,28 - 78,58]	90,83 [89,04 - 92,62]	75,79 [73,14 - 78,45]
	Fracción falsos negativo	4,34	49,13 [45,82 - 52,44]	52,39 [49,29 - 55,49]	40,05 [37,01 - 43,09]	42,12 [39,06 - 45,18]
	Fracción falsos positivo	16,7	8,92 [7,15 - 10,69]	24,07 [21,42 - 26,72]	9,17 [7,38 - 10,96]	24,21 [21,56 - 26,86]
Ns1	Sensibilidad	59,84	37,18 [34,19 - 40,18]	22,52 [19,93 - 25,11]	49,30 [46,20 - 52,40]	29,98 [27,14 - 32,82]
	Especificidad	93,69	91,11 [89,35 - 92,88]	85,37 [83,17 - 87,56]	90,36 [88,52 - 92,19]	84,54 [82,3 - 86,78]
	Fracción falsos negativo	40,16	62,82 [59,83 - 65,81]	77,48 [74,89 - 80,07]	50,7 [47,6 - 53,8]	70,02 [67,18 - 72,86]
	Fracción falsos positivo	6,31	8,89 [7,13 - 10,65]	14,63 [12,43 - 16,83]	9,64 [7,8 - 11,48]	15,46 [13,22 - 17,7]
Ns1 + IgM	Sensibilidad	78,8	50,17 [47,07 - 53,27]	40,19 [37,15 - 43,22]	66,25 [63,33 - 69,19]	52,7 [49,61 - 55,8]
	Especificidad	91,18	91,15 [89,39 - 92,91]	83,06 [80,73 - 85,38]	90,38 [88,56 - 92,21]	82,39 [80,03 - 84,75]
	Fracción falsos negativo	21,2	49,83 [46,73 - 52,93]	59,81 [56,77 - 62,85]	33,75 [30,83 - 36,67]	47,3 [4,21 - 90,39]
	Fracción falsos positivo	8,82	8,85 [7,09 - 10,61]	16,94 [14,61 - 19,27]	9,62 [7,8 - 11,44]	17,61 [15,25 - 19,97]
Ns1 + IgG	Sensibilidad	88,66	50,12 [47,02 - 53,22]	43,83 [40,75 - 46,9]	51,01 [47,91 - 54,11]	44,4 [41,32 - 47,48]
	Especificidad	92,3	91,11 [89,35 - 92,87]	84,11 [81,84 - 86,37]	90,14 [88,29 - 91,99]	83,2 [80,88 - 85,52]
	Fracción falsos negativo	11,34	49,88 [46,78 - 52,98]	56,17 [53,09 - 59,25]	48,99 [45,89 - 52,09]	55,6 [12,52 - 98,68]
	Fracción falsos positivo	7,7	8,89 [7,13 - 10,65]	15,89 [13,62 - 18,16]	9,86 [8,01 - 11,71]	16,8 [-65,52 - 99,12]
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	85,76	42,92 [39,86 - 45,99]	35,79 [32,82 - 38,76]	57,26 [54,20 - 60,33]	48,84 [45,74 - 51,93]
	Especificidad	90,69	91,11 [89,34 - 92,87]	82,67 [80,33 - 85,02]	90,37 [88,54 - 92,20]	81,96 [79,57 - 84,34]
	Fracción falsos negativo	14,24	57,08 [54,02 - 60,14]	64,21 [61,24 - 67,18]	42,74 [39,68 - 45,8]	51,16 [48,06 - 54,26]
	Fracción falsos positivo	9,31	8,89 [7,12 - 10,66]	17,33 [14,99 - 19,67]	9,63 [7,8 - 11,46]	18,04 [15,65 - 20,43]
Algoritmo Caicedo et al⁷³	Sensibilidad	86,36	32,14 [29,25 - 35,04]	26,83 [24,14 - 29,41]	32,13 [29,24 - 35,02]	26,80 [24,19 - 29,76]
	Especificidad	83,77	91,82 [90,12 - 93,51]	76,23 [75,10 - 77,98]	90,79 [88,99 - 92,58]	76,01 [75,38 - 77,65]
	Fracción falsos negativo	13,64	67,86 [64,97 - 70,75]	73,17 [70,48 - 75,86]	67,87 [64,98 - 70,76]	73,2 [70,59 - 75,81]
	Fracción falsos positivo	16,23	8,18 [6,48 - 9,88]	23,77 [22,64 - 24,9]	9,21 [7,41 - 11,01]	23,99 [23,36 - 24,62]

6.2.1. Capacidad predictiva del indicador creado a partir de signos y síntomas

En relación con el indicador creado con signos y síntomas y su validación a partir de patrón de oro imperfecto (Tabla 7), se presentó el valor más alto de sensibilidad entre las combinaciones de RT-PCR cuando se consideró la prueba de referencia RT-PCR + IgM, presentando una sensibilidad de 59,11% [56,06% - 62,16%] y especificidad de 75,92% [73,26% - 78,56%], y se presentó mayor valor de sensibilidad entre las combinaciones de prueba NS1 cuando se consideró la combinación de pruebas Ns1 + IgG con una sensibilidad de 43,83% [40,75% - 46,90%] y especificidad de 84,11% [81,84% - 86,37%]. De acuerdo con lo anterior, si se realiza RT-PCR + IgM para diagnosticar dengue en una población, y 100 personas son clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas a aproximadamente 60 de ellas, y de 100 personas clasificadas como sanas, el indicador identificará como sanos a aproximadamente 76; representando una tasa de falsos negativos de 40,89% y una tasa de falsos positivos de 24,08%. Para el segundo escenario, si se realiza prueba NS1 + IgG para diagnóstico de dengue en una población, de 100 personas clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas aproximadamente a 44 de ellas, y de 100 personas sanas, el indicador identificará como sano aproximadamente a 84; representando una tasa de falsos negativos de 56,17% y de falsos positivos de 15,89%.

Sobre el comportamiento de los valores predictivos según la prevalencia de dengue (Figura 4) para el primer y segundo escenario planteados anteriormente, estos se maximizan para una prevalencia de 46,51%, con un valor de 68,10% para VPP y VPN, y para una prevalencia de 42,42%, con un valor de 67,02% para VPP y VPN, respectivamente. Lo anterior permite comprender que bajo estas prevalencias el indicador creado con signos y síntomas tendrán su máximo valor de VPP y VPN, en el primer escenario de 100 personas que el indicador identifique como enfermas, 68 de ellas lo estarán realmente y de 100 personas que el indicador identifique como

sanas, 68 de ellas en realidad lo estarán; y bajo el segundo escenario, de 100 personas que el indicador identifique como enfermas, 68 de ellas lo estarán realmente y de 100 personas que el indicador identifique como sanas, 68 de ellas en realidad lo estarán.

Comparando la capacidad predictiva del indicador de acuerdo con la validación realizada según prueba de referencia: RT-PCR + IgM y Ns1+IgG, el indicador presentó una mayor sensibilidad en el primer escenario, sin embargo, sus valores predictivos se maximizan a una mayor prevalencia con respecto al indicador en el segundo escenario, y la diferencia entre los valores predictivos es reducida.

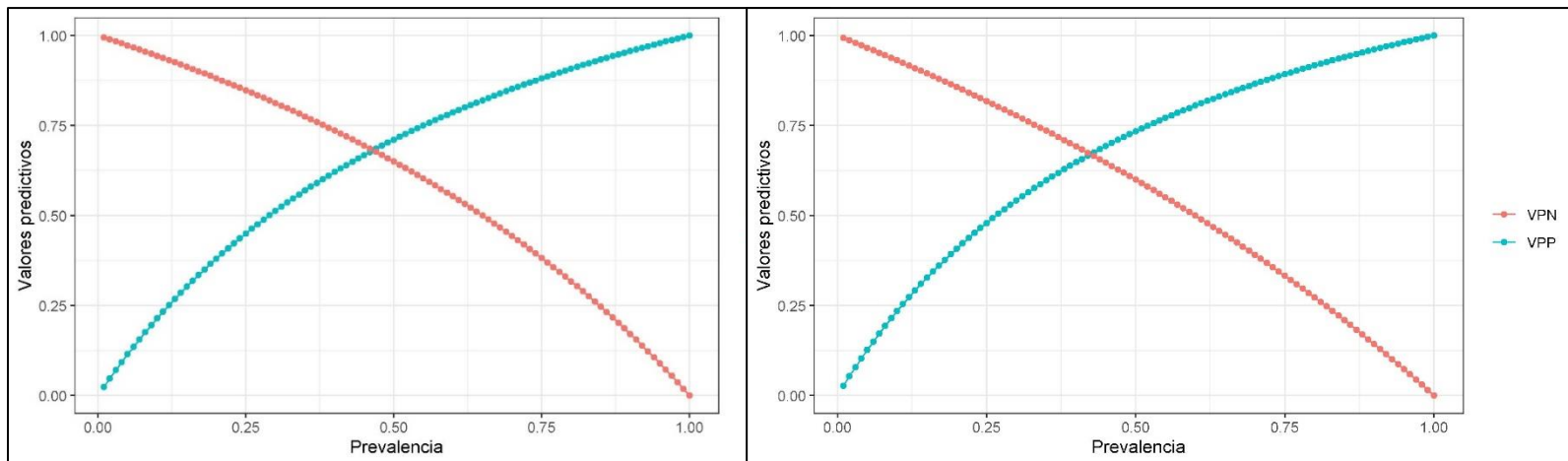


Figura 4. Valores predictivos según prevalencia de dengue, para el indicador creado con signos y síntomas y validado con la prueba de referencia PCR + IgM (lado izquierdo) y validado con la prueba de referencia Ns1+IgG (lado derecho)

6.2.2. Capacidad predictiva del indicador creado a partir de signos y síntomas más hemograma

Con respecto al indicador creado con signos y síntomas más hemograma y su validación a partir de patrón de oro imperfecto, se presentó el valor más alto de sensibilidad entre las combinaciones de RT-PCR cuando se consideró la prueba de referencia RT-PCR + IgM, presentando una sensibilidad de 70,31% [67,50% -

73,64%] y especificidad de 75,83% [73,17% - 78,48%], y se presentó mayor valor de sensibilidad entre las combinaciones de prueba NS1 cuando se consideró la combinación de pruebas NS1 + IgM con una sensibilidad de 52,70% [49,61% - 55,80%] y especificidad de 82,39% [80,03% - 84,75%]. De acuerdo con lo anterior, si se realiza RT-PCR + IgM para diagnosticar dengue en una población, y 100 personas son clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas a aproximadamente 70 de ellas, y de 100 personas clasificadas como sanas, el indicador identificará como sanos a aproximadamente 76; representando una tasa de falsos negativos de 29,69% y una tasa de falsos positivos de 24,17%. Para el segundo escenario, si se realiza prueba NS1 + IgM para diagnóstico de dengue en una población, de 100 personas clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas aproximadamente a 53 de ellas, y de 100 personas sanas, el indicador identificará como sano aproximadamente a 82; representando una tasa de falsos negativos de 47,30% y de falsos positivos de 17,61%.

Al analizar los valores predictivos según la prevalencia de dengue (Figura 5) para el primer y segundo escenario planteados anteriormente, estos se maximizan para una prevalencia de 48,37%, con un valor de 73,16% para VPP y VPN, y para una prevalencia de 43,27%, con un valor de 69,54% para VPP y VPN, respectivamente.

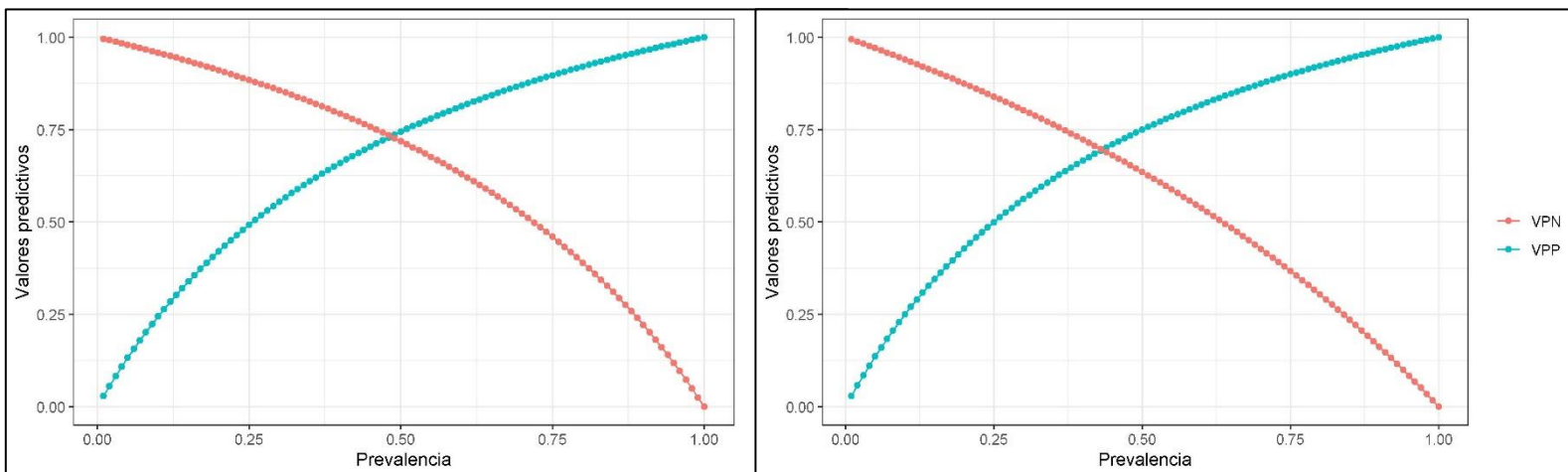


Figura 5. Valores predictivos según prevalencia de dengue, para el indicador creado con signos y síntomas más hemograma y validado con la prueba de referencia PCR + IgM (lado izquierdo) y validado con la prueba de referencia Ns1+IgM (lado derecho)

6.3. Validación de los indicadores desde el enfoque bayesiano

A partir de las estimaciones de sensibilidad y especificidad de los indicadores a partir de la elicitación de la distribución a priori de estos parámetros por el método de Tovar y el método de Joseph, y el Factor de Bayes, se seleccionó la estimación de cuyo modelo representaba mejor el comportamiento de los parámetros. Los resultados del Factor de Bayes para las estimaciones de parámetros asumiendo la prueba de referencia como patrón de oro se encuentra en el anexo A-11 y asumiéndola como prueba de oro imperfecta en el Anexo A-12. La Tabla 8 fue construida a partir de las estimaciones seleccionadas por el método enunciado.

En términos generales, desde este enfoque se observa un comportamiento similar al enfoque frecuentista respecto a la capacidad predictiva de los dos indicadores, presentaron valores más altos de los parámetros de desempeño el indicador que incluyó el hemograma en su clasificación (Tabla 8). Así mismo, se logró evidenciar el sesgo de estimación en los parámetros de desempeño cuando se asume un patrón de oro como perfecto cuando no lo es, esto se pudo observar en la sobreestimación de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Tabla 8. Sensibilidad, especificidad, fracción de falsos positivos y negativos de los dos indicadores contruidos, usando el enfoque bayesiano

Prueba de referencia	Parámetro de desempeño		índice con signos y síntomas		índice con signos y síntomas más hemograma	
			Patrón de oro	Patrón de oro imperfecto	Patrón de oro	Patrón de oro imperfecto
	%		% [IC95%]	% [IC95%]	% [IC95%]	% [IC95%]
PCR	Sensibilidad	81,98	35,22 [29,01 - 41,70]	29,3 [24,54 - 34,86]	41,98 [35,01 - 48,34]	34,82 [29,51 - 40,31]
	Especificidad	97,8	90,58 [88,56 - 92,34]	86,49 [83,57 - 88,96]	90,35 [88,28 - 92,12]	85,45 [82,49 - 88,03]
	Fracción falsos negativo	18,02	64,78 [58,57 - 70,99]	70,7 [45,94 - 95,46]	58,02 [51,05 - 64,99]	65,18 [59,87 - 70,49]
	Fracción falsos positivo	2,2	9,42 [7,4 - 11,44]	13,51 [10,59 - 16,43]	9,65 [7,58 - 11,72]	14,55 [11,59 - 17,51]
PCR + Ns1	Sensibilidad	75,1	24,57 [18,96 - 31,12]	17,48 [13,24 - 21,78]	38,13 [30,51 - 46,55]	26,22 [20,67 - 31,97]
	Especificidad	95,6	89,80 [87,48 - 91,94]	81,63 [77,72 - 84,82]	89,61 [87,27 - 91,74]	81,38 [77,18 - 84,86]
	Fracción falsos negativo	24,9	75,43 [69,82 - 81,04]	82,52 [78,28 - 86,76]	61,87 [54,25 - 69,49]	73,78 [68,23 - 79,33]
	Fracción falsos positivo	4,4	10,2 [7,88 - 12,52]	18,37 [14,46 - 22,28]	10,39 [8,05 - 12,73]	18,62 [14,42 - 22,82]
PCR + IgG	Sensibilidad	94,86	48,60 [44,61 - 52,67]	46,67 [42,68 - 50,41]	48,91 [44,58 - 53,19]	46,79 [42,39 - 51,18]

	Especificidad	83,3	90,08 [87,43 - 92,56]	66,00 [57,20 - 73,60]	89,62 [87,00 - 92,18]	67,43 [58,73 - 74,68]
	Fracción falsos negativo	5,14	51,4 [47,41 - 55,39]	53,33 [49,34 - 57,32]	51,09 [46,76 - 55,42]	53,21 [48,81 - 57,61]
	Fracción falsos positivo	16,7	9,92 [7,27 - 12,57]	34 [25,2 - 42,8]	10,38 [7,76 - 13]	32,57 [23,87 - 41,27]
PCR + IgM	Sensibilidad	94,3	60,95 [56,41 - 65,62]	37,71 [33,41 - 42,38]	72,94 [67,78 - 77,79]	69,64 [64,94 - 74,31]
	Especificidad	83,3	90,33 [87,67 - 92,75]	66,07 [57,94 - 74,28]	90,09 [87,45 - 92,51]	66,91 [58,2 - 74,43]
	Fracción falsos negativo	5,7	39,05 [34,51 - 43,59]	62,29 [57,99 - 66,59]	27,06 [21,9 - 32,22]	30,36 [25,66 - 35,06]
	Fracción falsos positivo	16,7	9,67 [7,01 - 12,33]	33,93 [25,8 - 42,06]	9,91 [7,27 - 12,55]	33,09 [24,38 - 41,8]
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	95,66	49,25 [44,59 - 53,76]	45,57 [41,26 - 49,54]	58,94 [54,86 - 62,75]	54,72 [51,27 - 58,42]
	Especificidad	83,3	90,27 [87,58 - 92,74]	67,9 [59,31 - 74,56]	90,03 [87,37 - 92,57]	67,25 [58,67 - 74,9]
	Fracción falsos negativo	4,34	50,75 [46,09 - 55,41]	54,43 [50,12 - 58,74]	41,06 [36,98 - 45,14]	45,28 [41,83 - 48,73]
	Fracción falsos positivo	16,7	9,73 [7,04 - 12,42]	32,1 [-26,49 - 90,69]	9,97 [7,31 - 12,63]	32,75 [24,17 - 41,33]
Ns1	Sensibilidad	59,84	30,52 [21,31 - 40,24]	17,84 [12,4 - 23,18]	40,96 [29,44 - 52,64]	25,3 [18,77 - 31,06]
	Especificidad	93,69	90,37 [88,09 - 92,42]	80,66 [76,24 - 84,97]	89,56 [87,21 - 91,73]	78,22 [73,35 - 82,76]
	Fracción falsos negativo	40,16	69,48 [60,27 - 78,69]	82,16 [76,72 - 87,6]	59,04 [47,52 - 70,56]	74,7 [58,17 - 91,23]
	Fracción falsos positivo	6,31	9,63 [7,35 - 11,91]	19,34 [14,92 - 23,76]	10,44 [8,09 - 12,79]	21,78 [16,91 - 26,65]
Ns1 + IgM	Sensibilidad	78,8	45,40 [37,70 - 53,07]	32,99 [26,81 - 38,22]	59,82 [50,42 - 68,71]	43,93 [36,97 - 50,52]
	Especificidad	91,18	90,37 [87,91 - 92,47]	76,91 [70,96 - 81,82]	89,54 [87,14 - 91,81]	75,13 [68,96 - 79,49]
	Fracción falsos negativo	21,2	54,6 [46,9 - 62,3]	67,01 [60,83 - 73,19]	40,18 [30,78 - 49,58]	56,07 [49,11 - 63,03]
	Fracción falsos positivo	8,82	9,63 [7,17 - 12,09]	23,09 [17,14 - 29,04]	10,46 [8,06 - 12,86]	24,87 [18,7 - 31,04]
Ns1 + IgG	Sensibilidad	88,66	47,01 [41,01 - 53,02]	42,45 [37,05 - 47,94]	47,81 [41,76 - 54,00]	42,9 [37,01 - 48,3]
	Especificidad	92,3	90,37 [88,02 - 92,53]	78,12 [72,89 - 82,92]	89,37 [86,94 - 91,60]	77,54 [71,98 - 82,19]
	Fracción falsos negativo	11,34	52,99 [46,99 - 58,99]	57,55 [52,15 - 62,95]	52,19 [46,14 - 58,24]	57,1 [21,21 - 92,99]
	Fracción falsos positivo	7,7	9,63 [7,28 - 11,98]	21,88 [16,65 - 27,11]	10,63 [8,2 - 13,06]	22,46 [16,9 - 28,02]
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	85,76	39,43 [33,18 - 46,01]	33,36 [28,22 - 38,63]	53,16 [46,16 - 60,02]	43,89 [37,91 - 49,62]
	Especificidad	90,69	90,34 [88,04 - 92,52]	74,87 [69,91 - 80,06]	89,58 [87,18 - 91,88]	74,44 [68,51 - 79,94]
	Fracción falsos negativo	14,24	60,57 [54,32 - 66,82]	66,64 [61,5 - 71,78]	46,84 [39,84 - 53,84]	56,11 [50,13 - 62,09]
	Fracción falsos positivo	9,31	9,66 [7,36 - 11,96]	25,13 [20,17 - 30,09]	10,42 [8,02 - 12,82]	25,56 [19,63 - 31,49]
Algoritmo Caicedo et al⁷³	Sensibilidad	86,36	32,13 [29,47 - 35,16]	24,04 [23,03 - 25,00]	32,12 [29,42 - 35,07]	27,71 [26,64 - 28,75]
	Especificidad	83,77	91,82 [90,45 - 93,14]	74,25 [72,96 - 75,60]	90,81 [89,30 - 92,15]	76,19 [75,56 - 76,84]
	Fracción falsos negativo	13,64	67,87 [65,21 - 70,53]	75,96 [74,95 - 76,97]	67,88 [65,18 - 70,58]	72,29 [71,22 - 73,36]

	Fracción falsos positivo	16,23	8,18 [6,81 - 9,55]	25,75 [24,46 - 27,04]	9,19 [7,68 - 10,7]	23,81 [23,18 - 24,44]
--	---------------------------------	--------------	--------------------	-----------------------	--------------------	-----------------------

6.3.1. Capacidad predictiva del indicador creado a partir de signos y síntomas

El indicador creado con signos y síntomas y su validación a partir de patrón de oro imperfecto, presentó el valor más alto de sensibilidad entre las combinaciones de RT-PCR cuando se consideró la combinación RT-PCR + IgG, en el cual se estimó una sensibilidad de 46,67% [42,68% - 50,41%] y especificidad de 66,00% [57,20% - 73,60%]. Además, se presentó mayor valor de sensibilidad entre las combinaciones de prueba Ns1 cuando se consideró la combinación de pruebas Ns1 + IgG, en el cual se presentó una sensibilidad de 42,45% [37,05% - 47,94%] y especificidad de 78,12% [72,89% - 82,92%]. De acuerdo con lo anterior, si se realiza RT-PCR + IgG para diagnosticar dengue en una población, y 100 personas son clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas a aproximadamente 47 de ellas, y de 100 personas clasificadas como sanas, el indicador identificará como sanos a aproximadamente 66; representando una tasa de falsos negativos de 53,33% y una tasa de falsos positivos de 34,00%. Para el segundo escenario, si se realiza prueba Ns1 + IgG para diagnóstico de dengue en una población, de 100 personas clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas aproximadamente a 43 de ellas, y de 100 personas sanas, el indicador identificará como sano aproximadamente a 78; representando una tasa de falsos negativos de 57,55% y de falsos positivos de 21,88%.

Sobre el comportamiento de los valores predictivos según la prevalencia de dengue para el primer escenario planteado anteriormente (Figura 6), estos se maximizan para una prevalencia de 49,00%, con un valor de 56,87% para VPP y VPN. Para el segundo escenario (Figura 6), los valores predictivos se maximizan para una prevalencia de 45,50%, con un valor de 61,83% para VPP y VPN.

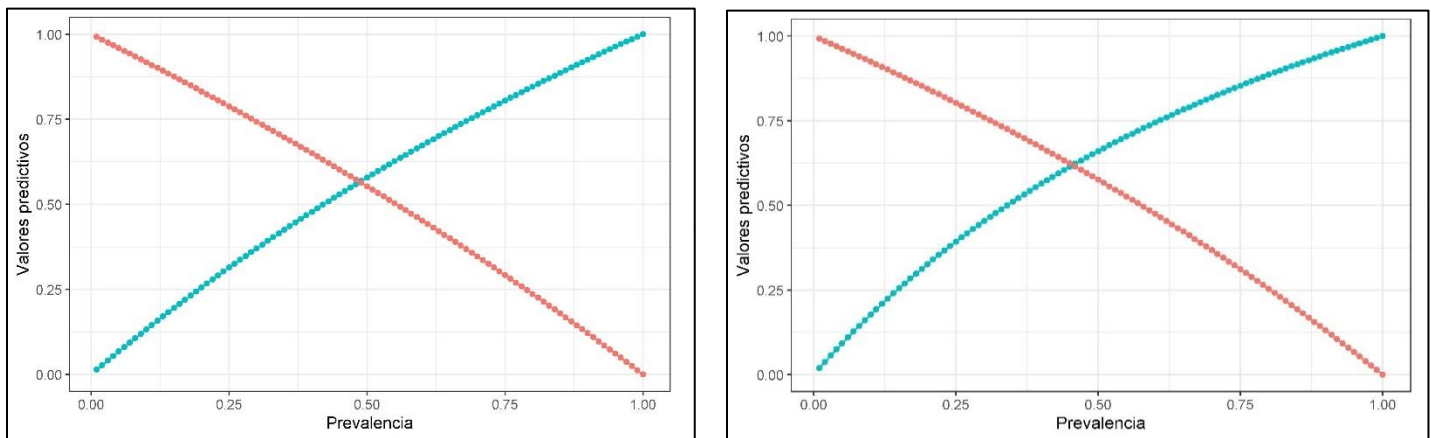


Figura 6. Valores predictivos según prevalencia de dengue, para el indicador creado con signos y síntomas y validado con la prueba de referencia PCR + IgG (lado izquierdo) y validado con la prueba de referencia Ns1 + IgG (lado derecho) asumiendo patrón de oro imperfecto

6.3.2. Capacidad predictiva del indicador creado a partir de signos y síntomas más hemograma

Con respecto al indicador creado con signos y síntomas más hemograma y su validación a partir de patrón de oro imperfecto, se presentó el valor más alto de sensibilidad entre las combinaciones de RT-PCR cuando se consideró la prueba de referencia RT-PCR + IgM, en el cual se estimó una sensibilidad de 69,64% [64,94% - 74,31%] y especificidad de 66,91% [58,20% - 74,43%]. Se presentó mayor valor de sensibilidad entre las combinaciones de prueba Ns1 cuando se consideró la combinación de pruebas Ns1 + IgM, en los cual se presentó una sensibilidad de 43,93% [36,97% - 50,52%] y especificidad de 75,13% [68,96% - 79,49%]. De acuerdo con lo anterior, si se realiza RT-PCR + IgM para diagnosticar dengue en una población, y 100 personas son clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas a aproximadamente 70 de ellas, y de 100 personas clasificadas como sanas, el indicador identificará como sanos a aproximadamente 67; representando una tasa de falsos negativos de 30,36% y una tasa de falsos

positivos de 24,87%. Para el segundo escenario, si se realiza prueba Ns1 + IgM para diagnóstico de dengue en una población, de 100 personas clasificadas con dengue, el indicador identificará como enfermas aproximadamente a 44 de ellas, y de 100 personas sanas, el indicador identificará como sano aproximadamente a 75; representando una tasa de falsos negativos de 56,07% y de falsos positivos de 24,87%. Sobre el comportamiento de los valores predictivos según la prevalencia de dengue para el primer escenario planteado anteriormente (Figura 7), estos se maximizan para una prevalencia de 50,50%, con un valor de 67,78% para VPP y VPN. Para el segundo escenario (Figura 7), los valores predictivos se maximizan para una prevalencia de 46,60%, con un valor de 60,55% para VPP y VPN.

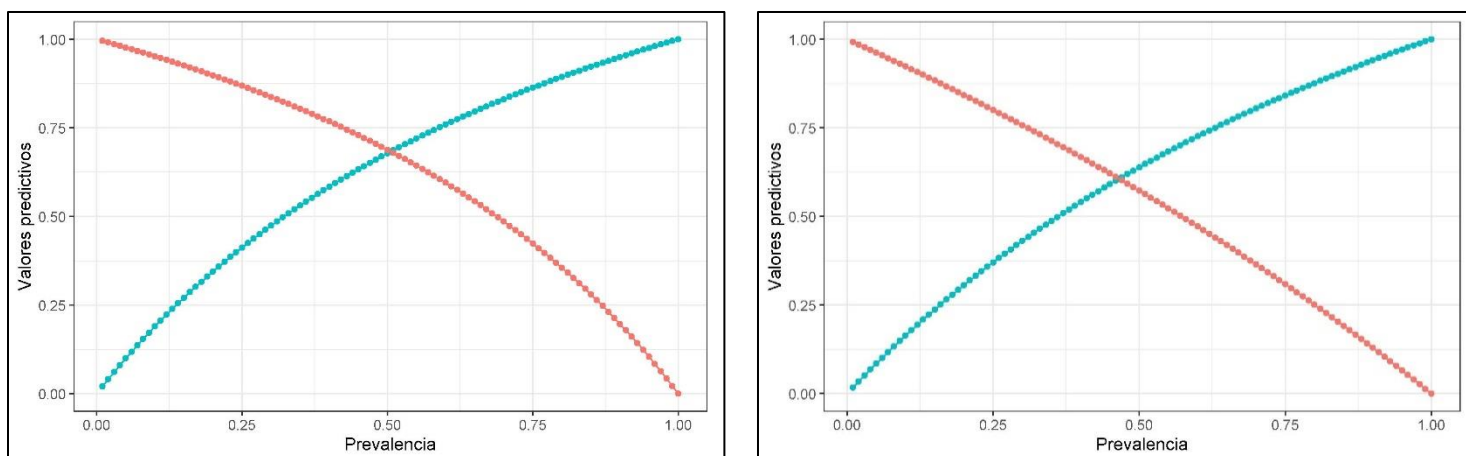


Figura 7. Valores predictivos según prevalencia de dengue, para el indicador creado con signos y síntomas más hemograma, validado con la prueba de referencia PCR + IgM (lado izquierdo) y validado con la prueba de referencia Ns1 + IgM (lado derecho) asumiendo patrón de oro imperfecto

6.4. Comparación de los parámetros de desempeño de los indicadores contruidos con los algoritmos de diagnóstico de dengue propuestos por Caicedo et al⁷³

6.4.1. Instrumentos basados en signos y síntomas

En la Tabla 9 se presenta la estimación de sensibilidad y especificidad para los algoritmos de diagnóstico de Caicedo et al⁷³ e indicador construido, basados en signos y síntomas y considerando la prueba de referencia como un patrón de oro

imperfecto. De acuerdo a esta información, el algoritmo creado con los 12 signos y síntomas y mediante el Teorema de Bayes Discreto, presenta valores de sensibilidad más altos en seis de los nueve escenarios definidos por prueba de referencia pero presenta la menor especificidad entre los tres instrumentos, en los otros tres escenarios el indicador construido en este trabajo presentó mayor sensibilidad. Para todos los escenarios el algoritmo A12C presenta la especificidad más alta entre los instrumentos.

Tabla 9. Sensibilidad, especificidad, fracción de falsos positivos y negativo del indicador construido y algoritmos de diagnóstico propuestos por Caicedo et al⁷³ basados en signos y síntomas, asumiendo patrón de oro imperfecto.

Prueba de referencia	Parámetro de desempeño %		Índice con signos y síntomas	Algoritmo A12D	Algoritmo A12C
			% [IC95%]	% [IC95%]	% [IC95%]
PCR	Sensibilidad	81,98	31,25 [28,37 - 34,11]	50,22 [47,74 - 52,69]	31,74 [29,26 - 34,21]
	Especificidad	97,8	89,12 [87,19 - 91,05]	77,48 [75,02 - 79,94]	97,15 [96,66 - 97,64]
	Fracción falsos negativo	18,02	68,75 [65,87 - 71,63]	49,78 [47,3 - 52,26]	68,26 [65,78 - 70,74]
	Fracción falsos positivo	2,2	10,88 [8,95 - 12,81]	22,52 [20,06 - 24,98]	2,85 [2,36 - 3,34]
PCR + Ns1	Sensibilidad	75,1	20,68 [18,17 - 23,19]	32,10 [29,80 - 34,40]	21,8 [19,69 - 23,91]
	Especificidad	95,6	86,6 [84,49 - 88,71]	74,98 [72,54 - 77,41]	94,34 [93,66 - 95,01]
	Fracción falsos negativo	24,9	79,32 [76,81 - 81,83]	67,9 [65,6 - 70,2]	78,2 [66,09 - 90,31]
	Fracción falsos positivo	4,4	13,4 [-68,71 - 95,51]	25,02 [22,58 - 27,46]	5,66 [4,98 - 6,34]
PCR + IgG	Sensibilidad	94,86	47,46 [44,36 - 50,55]	46,84 [43,9 - 49,78]	47,44 [44,5 - 50,38]
	Especificidad	83,3	75,76 [73,1 - 78,42]	65,46 [63,34 - 67,58]	82,58 [82,1 - 83,06]
	Fracción falsos negativo	5,14	52,54 [49,44 - 55,64]	53,16 [50,22 - 56,1]	52,56 [49,62 - 55,5]
	Fracción falsos positivo	16,7	24,24 [21,58 - 26,9]	34,54 [32,42 - 36,66]	17,42 [16,94 - 17,9]
PCR + IgM	Sensibilidad	94,3	59,11 [56,06 - 62,16]	58,31 [55,47 - 61,15]	58,68 [55,85 - 61,51]
	Especificidad	83,3	75,92 [73,26 - 78,56]	65,61 [63,5 - 67,72]	82,77 [82,36 - 83,18]
	Fracción falsos negativo	5,7	40,89 [37,84 - 43,94]	41,69 [38,85 - 44,53]	41,32 [38,49 - 44,15]
	Fracción falsos positivo	16,7	24,08 [21,42 - 26,74]	34,39 [32,28 - 36,5]	17,23 [16,82 - 17,64]
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	95,66	47,61 [44,51 - 50,7]	48,52 [45,55 - 51,48]	47,43 [44,47 - 50,4]
	Especificidad	83,3	75,93 [73,28 - 78,58]	65,61 [63,5 - 67,72]	82,74 [82,32 - 83,16]

	Fracción falsos negativo	4,34	52,39 [49,29 - 55,49]	51,48 [48,51 - 54,45]	52,57 [49,61 - 55,53]
	Fracción falsos positivo	16,7	24,07 [21,42 - 26,72]	34,39 [32,28 - 36,5]	17,26 [16,84 - 17,68]
Ns1	Sensibilidad	59,84	22,52 [19,93 - 25,11]	29,73 [27,87 - 31,58]	22,72 [20,92 - 24,52]
	Especificidad	93,69	85,37 [83,17 - 87,56]	73,69 [71,31 - 76,07]	92,79 [92,23 - 93,36]
	Fracción falsos negativo	40,16	77,48 [74,89 - 80,07]	70,27 [68,41 - 72,13]	77,28 [75,48 - 79,08]
	Fracción falsos positivo	6,31	14,63 [12,43 - 16,83]	26,31 [23,93 - 28,69]	7,21 [6,65 - 7,77]
Ns1 + IgM	Sensibilidad	78,8	40,19 [37,15 - 43,22]	39,22 [36,78 - 41,66]	39,97 [37,53 - 42,42]
	Especificidad	91,18	83,06 [80,73 - 85,38]	71,69 [69,38 - 74,01]	90,3 [89,75 - 90,85]
	Fracción falsos positivos	21,2	59,81 [56,77 - 62,85]	60,78 [58,34 - 63,22]	60,03 [57,59 - 62,47]
	Fracción falsos negativo	8,82	16,94 [14,61 - 19,27]	28,31 [26 - 30,62]	9,7 [-70,85 - 90,25]
Ns1 + IgG	Fracción falsos positivo	88,66	43,83 [40,75 - 46,9]	69,72 [67,47 - 71,97]	43,81 [41,07 - 46,56]
	Especificidad	92,3	84,11 [81,84 - 86,37]	46,73 [43,87 - 49,59]	91,42 [90,87 - 91,98]
	Fracción falsos negativo	11,34	56,17 [53,09 - 59,25]	30,28 [28,03 - 32,53]	56,19 [53,45 - 58,93]
	Fracción falsos positivo	7,7	15,89 [13,62 - 18,16]	53,27 [50,41 - 56,13]	8,58 [8,03 - 9,13]
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	85,76	35,79 [32,82 - 38,76]	67,45 [65,27 - 69,63]	36,08 [33,45 - 38,7]
	Especificidad	90,69	82,67 [80,33 - 85,02]	39,97 [37,18 - 42,76]	89,81 [89,26 - 90,36]
	Fracción falsos negativo	14,24	64,21 [61,24 - 67,18]	32,55 [30,37 - 34,73]	63,92 [61,29 - 66,55]
	Fracción falsos positivo	9,31	17,33 [14,99 - 19,67]	60,03 [57,24 - 62,82]	10,19 [9,64 - 10,74]
Algoritmo Caicedo et al⁷³	Sensibilidad	86,36	26,80 [24,19 - 29,76]	48,85 [46,19 - 51,50]	27,98 [25,48 - 30,49]
	Especificidad	83,77	76,01 [75,38 - 77,65]	67,02 [64,94 - 69,09]	83,77 [81,13 - 85,41]
	Fracción falsos negativo	13,64	73,2 [70,59 - 75,81]	51,15 [48,49 - 53,81]	72,02 [69,52 - 74,52]
	Fracción falsos positivo	16,23	23,99 [23,36 - 24,62]	32,98 [30,9 - 35,06]	16,23 [13,59 - 18,87]

Respecto a los valores predictivos del indicador basado en signos y síntomas y los algoritmos A12D, A12C (Anexo A-14), el indicador construido presentó en los diferentes escenarios el mayor VPP entre los tres instrumentos, excepto en el escenario de PCR. Sin embargo, presentó el menor VPN de los tres instrumentos entre las combinaciones de pruebas que incluyeron PCR; entre las combinaciones de pruebas Ns1 el VPN es mayor comparado con los algoritmos.

6.4.2. Instrumentos basados en signos y síntomas más hemograma

En la Tabla 10 se presenta la estimación de sensibilidad y especificidad para los algoritmos de diagnóstico de Caicedo et al⁷³ e indicador construido, basados en signos y síntomas más hemograma, y considerando la prueba de referencia como un patrón de oro imperfecto. De acuerdo con esta información, el indicador construido en el presente trabajo presentó una mayor sensibilidad comparado con los algoritmos en siete de los nueve escenarios definidos por prueba de referencia. El algoritmo que presentó las sensibilidades más bajas entre los escenarios fue el algoritmo A12CY, pero presenta la mayor especificidad entre los tres instrumentos.

Tabla 10. Sensibilidad, especificidad, fracción de falsos positivos y negativo del indicador construido y algoritmos de diagnóstico propuestos por Caicedo et al⁷³ basados en signos y síntomas más hemograma, asumiendo patrón de oro imperfecto.

Prueba de referencia	Parámetro de desempeño		Índice con signos y síntomas más hemograma	Algoritmo A12DY	Algoritmo A12CY
PCR	Sensibilidad	81,98	37,86 [34,85 - 40,87]	50,4 [47,93 - 52,87]	31,38 [28,91 - 33,85]
	Especificidad	97,8	88,91 [86,97 - 90,86]	83,54 [81,4 - 85,68]	97,14 [96,64 - 97,63]
	Fracción falsos negativo	18,02	62,14 [59,13 - 65,15]	49,6 [7,13 - 92,07]	68,62 [66,15 - 71,09]
	Fracción falsos positivo	2,2	11,09 [9,15 - 13,03]	16,46 [14,32 - 18,6]	2,86 [2,36 - 3,36]
PCR + Ns1	Sensibilidad	75,1	32,42 [29,52 - 35,33]	31,72 [29,42 - 34,01]	22,07 [19,95 - 24,19]
	Especificidad	95,6	86,36 [84,24 - 88,49]	80,94 [78,8 - 83,07]	94,34 [93,66 - 95,01]
	Fracción falsos negativo	24,9	67,58 [64,68 - 70,48]	68,28 [65,98 - 70,58]	77,93 [75,81 - 80,05]
	Fracción falsos positivo	4,4	13,64 [11,52 - 15,76]	19,06 [16,92 - 21,2]	5,66 [4,98 - 6,34]
PCR + IgG	Sensibilidad	94,86	47,5 [44,41 - 50,6]	47,89 [44,95 - 50,83]	47,11 [44,17 - 50,05]
	Especificidad	83,3	75,37 [72,7 - 78,04]	70,62 [68,77 - 72,48]	82,55 [82,06 - 83,04]
	Fracción falsos negativo	5,14	52,5 [9,41 - 95,59]	52,11 [49,17 - 55,05]	52,89 [49,95 - 55,83]
	Fracción falsos positivo	16,7	24,63 [21,96 - 27,3]	29,38 [27,53 - 31,23]	17,45 [16,96 - 17,94]
PCR + IgM	Sensibilidad	94,3	70,31 [67,5 - 73,64]	58,63 [55,79 - 61,46]	59,83 [57,01 - 62,64]
	Especificidad	83,3	75,83 [73,17 - 78,48]	70,84 [69,00 - 72,68]	82,75 [82,33 - 83,17]
	Fracción falsos negativo	5,7	29,69 [26,88 - 32,5]	41,37 [38,53 - 44,21]	40,17 [37,35 - 42,99]
	Fracción falsos positivo	16,7	24,17 [21,51 - 26,83]	29,16 [27,32 - 31]	17,25 [16,83 - 17,67]
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	95,66	57,88 [54,82 - 60,94]	49,41 [46,45 - 52,37]	47,57 [44,61 - 50,54]

	Especificidad	83,3	75,79 [73,14 - 78,45]	70,82 [68,98 - 72,66]	82,74 [82,32 - 83,16]
	Fracción falsos negativo	4,34	42,12 [39,06 - 45,18]	50,59 [47,63 - 53,55]	52,43 [49,47 - 55,39]
	Fracción falsos positivo	16,7	24,21 [21,56 - 26,86]	29,18 [27,34 - 31,02]	17,26 [16,84 - 17,68]
Ns1	Sensibilidad	59,84	29,98 [27,14 - 32,82]	29,52 [27,67 - 31,38]	22,5 [20,71 - 24,3]
	Especificidad	93,69	84,54 [82,3 - 86,78]	79,65 [77,58 - 81,73]	92,8 [92,24 - 93,36]
	Fracción falsos negativo	40,16	70,02 [67,18 - 72,86]	70,48 [68,63 - 72,33]	77,5 [55,71 - 99,29]
	Fracción falsos positivo	6,31	15,46 [13,22 - 17,7]	20,35 [18,28 - 22,42]	7,2 [-83,36 - 97,76]
Ns1 + IgM	Sensibilidad	78,8	52,7 [49,61 - 55,8]	39,19 [36,75 - 41,64]	39,99 [37,55 - 42,43]
	Especificidad	91,18	82,39 [80,03 - 84,75]	77,44 [75,42 - 79,46]	90,31 [89,76 - 90,86]
	Fracción falsos negativo	21,2	47,3 [4,21 - 90,39]	60,81 [58,37 - 63,25]	60,01 [57,57 - 62,45]
	Fracción falsos positivo	8,82	17,61 [15,25 - 19,97]	22,56 [20,54 - 24,58]	9,69 [9,14 - 10,24]
Ns1 + IgG	Sensibilidad	88,66	44,4 [41,32 - 47,48]	44,03 [41,29 - 46,78]	43,6 [40,85 - 46,35]
	Especificidad	92,3	83,2 [80,88 - 85,52]	78,38 [76,33 - 80,43]	91,44 [90,88 - 91,99]
	Fracción falsos negativo	11,34	55,6 [12,52 - 98,68]	55,97 [53,23 - 58,71]	56,4 [13,65 - 99,15]
	Fracción falsos positivo	7,7	16,8 [-65,52 - 99,12]	21,62 [19,57 - 23,67]	8,56 [8 - 9,12]
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	85,76	48,84 [45,74 - 51,93]	37,11 [34,47 - 39,74]	36,45 [33,82 - 39,08]
	Especificidad	90,69	81,96 [79,57 - 84,34]	76,98 [74,97 - 78,99]	89,81 [89,26 - 90,36]
	Fracción falsos negativo	14,24	51,16 [48,06 - 54,26]	62,89 [60,25 - 65,53]	63,55 [60,92 - 66,18]
	Fracción falsos positivo	9,31	18,04 [15,65 - 20,43]	23,02 [21,01 - 25,03]	10,19 [9,64 - 10,74]
Algoritmo Caicedo et al⁷³	Sensibilidad	86,36	27,71 [26,64 - 28,75]	44,74 [42,06 - 47,41]	27,47 [24,97 - 29,96]
	Especificidad	83,77	76,19 [75,56 - 76,84]	72,33 [70,55 - 74,11]	83,42 [81,32 - 85,74]
	Fracción falsos negativo	13,64	72,29 [71,22 - 73,36]	55,26 [52,58 - 57,94]	72,53 [70,03 - 75,03]
	Fracción falsos positivo	16,23	23,81 [23,18 - 24,44]	27,67 [25,89 - 29,45]	16,58 [14,48 - 18,68]

Respecto a los valores predictivos del indicador basado en signos y síntomas y los algoritmos A12DY, A12CY (Anexo A-15), el indicador construido presentó en los diferentes escenarios el mayor VPP entre los tres instrumentos, excepto en el escenario de PCR y NS1+IgG. Sobre el VPN su comportamiento es variable, entre los diferentes escenarios este parámetro es mayor entre el indicador y el algoritmo A12CY.

7. Discusión

7.1. Hallazgos principales

El diagnóstico temprano del dengue representa un factor importante para el manejo oportuno de la enfermedad, ya que contribuye a la reducción de su mortalidad en el mundo. Ante la falta de disponibilidad de pruebas de laboratorio clínico en instituciones de salud, y la falta de pruebas de tamizaje con una capacidad predictiva adecuada, surge la necesidad de la construcción de pruebas de tamizaje que puedan ser aplicables en cualquier contexto, y así mismo, que la validación de estas pruebas se realice mediante una metodología adecuada, la cual no sobreestime o subestime su capacidad predictiva.

En el presente trabajo se construyeron dos indicadores asumiendo el grado de presencia de la enfermedad (dengue) como una variable latente que no puede ser directamente medida, pero si puede ser aproximada a través de la información contenida en los signos y síntomas que reporta el paciente en la consulta médica. Para obtener los índices de expresión de dengue, se utilizó el Análisis Factorial Múltiple (AFM), método que utiliza la correlación entre los signos y síntomas del paciente para formar factores que permiten obtener pesos para construir una función lineal, que aproxime numéricamente la expresión de la enfermedad en el individuo a través de una escala numérica. Adicional a los signos y síntomas, se consideró la información de los resultados del hemograma, específicamente presencia o ausencia de leucopenia y trombocitopenia.

De acuerdo con las características de los dos indicadores, el primero, creado a partir de signos y síntomas, se podría aplicar en instituciones de salud en la cual no exista la oportunidad de realizar hemograma o el resultado puede tomar tiempo y se requiere tratar al paciente prontamente, de lo contrario se podría hacer uso del segundo indicador. Si bien los resultados obtenidos permitieron identificar que el resultado de hemograma mejoró el tamizaje de los pacientes a través del indicador, se pudo establecer que el primer indicador podría ser una herramienta para

considerar en contextos en los que las condiciones logísticas o económicas impiden la realización de hemograma y pruebas de laboratorio.

En los indicadores construidos se utilizaron signos y síntomas que se asociaron con dengue en otros estudios, estos son hepatomegalia, vómito, edema, exantema, hemorragia, prurito, alteración de conciencia, ausencia de odinofagia y rinorrea, leucopenia y trombocitopenia^{4,10,27}. Otros síntomas reportados en la literatura son artralgias, diarrea, exantema, petequias, dolor retroocular^{10,27}, sin embargo, en este estudio no fue posible determinar una asociación de estos síntomas con diagnóstico de dengue. Uno de los síntomas que también ha sido asociado con dengue es escalofrío⁴, sin embargo, este síntoma junto a hiporexia y eritema fueron frecuentes tanto en enfermos como no enfermos de dengue en la población estudiada, por lo cual no se consideró en el desarrollo de los indicadores, pues su inclusión podría afectar el rendimiento de los instrumentos. Por otra parte, sobre los puntos de corte definidos para establecer presencia de leucopenia y trombocitopenia según el hemograma, los cuales son 4.000 leucocitos/ mm^3 y 100.000 plaquetas/ mm^3 , fue puntos de corte usados en la práctica clínica en ese momento, sin embargo estos puntos de corte están en proceso de cambio, si estos puntos de corte varían, puede generar cambios en los pesos relativos de estos síntomas en los indicadores los cuales deben ser evaluados. Es importante considerar que el diagnóstico oportuno de dengue considerando únicamente los signos y síntomas es una tarea compleja para un médico, ya que el no poder contar con una prueba de laboratorio y tener información solamente de los signos y síntomas, genera un panorama de un diagnóstico poco confiable debido a la similitud del espectro clínico del dengue con el de otras. Por lo anterior, los indicadores podrían funcionar como un instrumento de apoyo ante la falta de herramientas para poder realizar un primer diagnóstico.

Al revisar la literatura sobre autores que han desarrollado indicadores para la medición de presencia de dengue a partir de Análisis Factorial Múltiple, no se encontró ningún estudio en el que se haya hecho uso de esta herramienta. Para este mismo fin, algunos autores han utilizado herramientas como escalas de puntuación^{10, 26}, regresión^{27, 28}, algoritmos bayesianos⁴, los cuales han presentado

sensibilidades de 74,5%¹⁰, 86,2%²⁷, 76,5%⁴; sin embargo, es importante mencionar que en la validación de estos instrumentos se consideró la prueba de referencia como un patrón de oro. Bajo este escenario, los indicadores construidos en este trabajo llegaron a presentar sensibilidades similares para ciertas combinaciones de pruebas de referencias; sin embargo, los resultados del estudio permitieron identificar que al considerar un patrón de oro como perfecto cuando no lo es, la estimación de los parámetros de desempeño se sobreestima y estarían sesgados.

En la validación de criterio realizada a los dos indicadores, se propuso evaluar dos escenarios principales, uno considerando la prueba de referencia utilizada como un patrón de oro y después considerándolo como patrón de oro imperfecto. Los resultados dan cuenta sobre el sesgo que se puede presentar en la estimación de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, cuando se asume que la prueba de referencia es 100% sensible y 100% específica, y en realidad no lo es, así como cuando se considera que tanto la nueva prueba como la prueba de referencia, son independientes, cuando no es real. Los impactos que puede generar en una prueba al asumir lo anterior, abarcan desde la parte metodológica realizando una mala clasificación unidireccional o bidireccional de enfermos y sanos, hasta la afectación en la salud pública, ya que al clasificar mal a un paciente que tiene dengue, definiéndolo como sano, se presentaría un diagnóstico tardío, lo que puede conllevar a un tratamiento no oportuno, que puede agravar el estado del paciente y ocasionar incluso un posterior fallecimiento, si no es tratado a tiempo⁷⁴. Por ejemplo, en regiones del país que no cuentan con recursos para realizar pruebas de laboratorio, si utilizáramos el indicador con signos y síntomas asumiendo la RT-PCR como patrón de oro, se obtiene una sensibilidad para el indicador de 45,70%, indicando que de 100 personas con dengue, el indicador clasificará aproximadamente 46 de ellas con la enfermedad, mientras que si consideramos la RT-PCR como patrón de oro imperfecto la sensibilidad del indicador es del 37,86%, por lo que de las 100 personas con dengue, el indicador clasificará 38 de ellas como pacientes con la enfermedad, presentándose una posible mala clasificación de 8 personas si consideramos a la RT-PCR como patrón de oro.

La metodología planteada para la validación de criterio de los indicadores construidos permitió realizar la estimación de sus parámetros de desempeño desde el enfoque frecuentista y el enfoque bayesiano. Si bien el enfoque frecuentista es un método ampliamente utilizado por el desarrollo clásico en las metodologías, el enfoque bayesiano brinda una serie de ventajas como estimaciones más exactas de los parámetros cuando el tamaño muestral es pequeño, asegura la aleatoriedad de los datos mediante la inclusión de una distribución a priori, pueden incluir o no conocimiento de expertos o información de la literatura para el proceso de estimación, fácil interpretación de los resultados, entre otras⁷⁵; sin embargo como se evidenció en este trabajo requiere de un esfuerzo computacional mayor. Sobre el enfoque bayesiano es importante precisar que debido a que la muestra de pacientes de los cuales se obtuvo la información para la validación de los indicadores, no fue aleatoria, las estimaciones de los parámetros de desempeño de los indicadores resultan más confiables mediante este enfoque comparado al frecuentista, debido a la aleatoriedad que el método bayesiano agrega a los datos mediante la asignación de la distribución a priori, por lo tanto en escenarios similares, es recomendable el uso del enfoque bayesiano y la consideración de sus estimaciones. Por otra parte, se pudo evidenciar que las estimaciones de los parámetros de desempeño a través del enfoque bayesiano dieron valores por debajo a los estimados mediante el enfoque frecuentista, lo anterior puede deberse a la distribución a priori utilizada para estas estimaciones, puede variar si se utiliza otra información para la obtención de los parámetros de la distribución a priori.

Respecto a la capacidad predictiva de los indicadores construidos, el desarrollado a partir de signos y síntomas presentó una sensibilidad de hasta 59,11% [56,06 – 62,16] de especificidad, 72,92% [73,26 – 78,56] de especificidad desde el enfoque frecuentista, y una sensibilidad de 46,67% [42,68 – 50,41] y especificidad de 66,00% [57,20 – 73,60] desde el enfoque bayesiano. Por su parte, el indicador basado en signos y síntomas más hemograma, presentó una sensibilidad de hasta 70,31% [67,50 – 73,64] de especificidad, 75,83% [73,17 – 78,48] de especificidad desde el enfoque frecuentista, y una sensibilidad de 69,64% [64,94 – 74,31] y especificidad de 66,91% [58,20 – 74,43] desde el enfoque bayesiano. De acuerdo con el

desempeño de estos dos indicadores, resulta necesario aclarar que, debido a la baja sensibilidad y especificidad de los indicadores, una prueba negativa no asegura que el paciente esté libre de dengue ni tampoco que un resultado positivo indicara siempre que es un caso de dengue, son pruebas de tamizaje más no diagnósticas. Si bien las anteriores medidas indican la utilidad de las pruebas, su aplicación en un contexto real no sería muy útil debido a que el médico cuando llega el paciente no conoce de antemano si en realidad el paciente está enfermo o no, por lo anterior ante la ausencia de una prueba de referencia, la mejor medida son los valores predictivos. Según los valores predictivos estimados, bajo una prevalencia de dengue del 20%, la probabilidad de que un paciente febril esté enfermo de dengue dado que el primer indicador resultó positivo es del 41,79%, y la probabilidad de que la persona no tenga dengue dado que el indicador fue negativo es del 83,83% para el segundo indicador el valor predictivo y negativo fueron de 46,05% y 85,13%, respectivamente. A pesar de que el desempeño de los dos indicadores es aceptable, resultan necesarios estudios prospectivos para poder considerarse el uso de estos indicadores en la práctica clínica real. Al comparar los indicadores contruoidos con los algoritmos de clasificación realizados por Caicedo et al⁷³, el indicador contruido con hemograma presentó una mayor capacidad predictiva respecto a sensibilidad y valores predictivos, sin embargo, los algoritmos presentaron una mayor especificidad.

Evaluando la utilidad de los indicadores en el contexto del Valle del Cauca, en donde la prevalencia de dengue a la semana epidemiológica 53 del año 2020, era de aproximadamente 20% (19,2%)⁷⁶, el indicador creado con signos y síntomas más hemograma, podría representar una buena opción para identificar pacientes con dengue, debido a que de 100 personas con la enfermedad y en ausencia de un patrón de oro, el indicador logrará identificar a 46 de ellas. Sin embargo, debido a que pueden existir regiones en las cuales no existan las condiciones para realizar hemograma al paciente, el indicador creado a partir de signos y síntomas podrá identificar de estas 100 personas enfermas de dengue a aproximadamente 42. En lugares en los cuales no se cuente con un laboratorio clínico y no existan las condiciones para realizar RT-PCR sino una prueba de antígeno NS1, los VPP

podrían variar, para el indicador que utiliza el hemograma se puede obtener un VPP hasta de 42,80% y el que no considera hemograma un VPP de 40,81% para la misma prevalencia antes mencionada. Lo anterior da de cuenta de la utilidad de haber generado diferentes escenarios de validación respecto a la prueba de referencia RT-PCR y NS1, ya que se pudo evidenciar que el considerar en la validación de un indicador, una prueba de referencia como la NS1, se espera que los parámetros de desempeño del indicador sean menores a los obtenidos considerando RT-PCR, sin embargo, es necesario mencionar que como pueden existir lugares donde no hay disponibilidad de RT-PCR, la validación se puede realizar con la prueba de NS1 pues es la prueba con la cual se cuenta, pero se debe tener presente el efecto que puede tener esto sobre la estimación de los parámetros.

De todos los escenarios planteados según prueba de referencia e indicadores, y ante la inquietud de cuál de ellos utilizar y bajo qué contexto, se propone que si en la región es posible realizar una prueba de laboratorio como la RT-PCR, el adicionar una prueba de anticuerpos, sea IgG o IgM, aumenta la sensibilidad y especificidad de ésta, específicamente en el escenario de RT-PCR e IgM, los dos indicadores presentaron un mejor desempeño, siendo mayor en el indicador que incluye hemograma. Si por el contrario, solo se cuenta con la realización de prueba de antígenos NS1, de igual forma el adicionar pruebas de anticuerpos aumenta su capacidad predictiva, en la combinación NS1 e IgG, el desempeño de los dos indicadores mejora respecto a los demás escenarios de la prueba NS1.

7.2. Fortalezas y limitaciones

Una de las fortalezas de este trabajo fue contar con una base de datos con 2.157 registros de pacientes febriles con resultado de pruebas de laboratorio para diagnóstico de dengue, lo cual permitió un adecuado tamaño de muestra para la construcción de los indicadores y brindó información para la identificación de casos de dengue. Una de las limitaciones puede ser la calidad de los datos de la base utilizada para la validación de los indicadores, puesto que debido a que corresponde a registros provenientes de historias clínicas y fichas de notificación de SIVIGILA, pueden no contar con procesos estandarizados como sí lo tuvo la base con la cual

se construyó los indicadores, ya que provienen del campo investigativo y fueron médicos los encargados de recolectar y examinar los datos.

7.3. Implicaciones clínicas y en salud pública

Es importante destacar que los indicadores contruidos son instrumentos basados en la primera información que aporta un paciente al médico en consulta médica, la cual es su sintomatología, permite una aproximación del grado de presencia de la enfermedad en el paciente, a través de una ecuación simple y no modelos o algoritmos o métodos que pueden resultar complejos al momento de aplicarlos a una población. Así mismo que la metodología propuesta en el presente trabajo es aplicable para cualquier evento de interés, permite la medición del grado de presencia de una enfermedad, así como la validación del instrumento contruido, de una manera adecuada, considerando que la prueba de referencia a utilizar es un patrón de oro imperfecto, reduciendo así posibles sesgos en la validación de pruebas diagnósticas.

8. Estudios futuros

Para estudios futuros se podría proponer la construcción de indicadores a partir de otro tipo de metodología, los cuales mejoren el desempeño respecto a los instrumentos que ya han sido reportados por este trabajo u otros autores, así mismo otro tipo de metodologías para su validación. De igual forma, en el desarrollo de indicadores para medir el grado de presencia de dengue en un paciente, considerar variables que no se han tenido en cuenta hasta el momento para el proceso de tamizaje, pudiese ser resultados paraclínicos, características relacionadas con el contexto de la región en la que se encuentra el paciente o en la que estuvo en algún momento, las cuales representen un riesgo de que el paciente presente dengue, pero que a la vez sean medibles y generen un aporte significativo en la clasificación de los pacientes respecto a la enfermedad.

Por otra parte, en la literatura comúnmente se realiza la validación de diferentes instrumentos para diagnóstico de alguna enfermedad, considerando la prueba de

referencia como un patrón de oro, cuando no lo es; para estudios posteriores, sería interesante considerar la metodología propuesta en este trabajo u otra metodología propuesta por algún otro autor, para realizar la validación de los instrumentos pero considerando que la prueba de referencia utilizada es un patrón de oro imperfecto, de este modo se puede realizar una validación adecuada de los instrumentos, evitando la sobreestimación de los parámetros de desempeño de la prueba y la mala clasificación de los pacientes.

Otro de los futuros estudios que se podrían proponer, es la evaluación de la utilidad de estos indicadores y algoritmos evaluados en el presente trabajo, para el uso de los profesionales de salud en la práctica clínica, sería muy interesante analizar la utilidad en diferentes contextos, por ejemplo, en regiones en las cuales no se puede realizar pruebas de laboratorio, qué tan útil y práctico sería la implementación de este tipo de indicadores por el profesional de la salud; de igual forma, en contextos en los cuales se cuente con la oportunidad de realizar pruebas de laboratorio, qué cambios podrían existir en la utilidad de acuerdo al contexto.

Por último, debido a que la metodología presentada en este trabajo puede ser aplicable para la medición del grado de presencia de otros eventos de interés en salud u otros campos, futuras investigaciones podrían replicar la metodología en otros escenarios.

9. Conclusiones

El diagnóstico temprano de dengue representa una tarea de gran complejidad para los profesionales de la salud, más aún cuando la única información con la que cuenta el médico son los signos y síntomas del paciente, sabiendo que el espectro clínico de esta enfermedad es similar al de otras. Ante esta situación, este estudio permitió evidenciar que los instrumentos creados para el tamizaje de pacientes con dengue, representan una herramienta de apoyo en los procesos de toma de decisiones clínicas para un tratamiento adecuado y oportuno del paciente.

Los indicadores desarrollados en este trabajo, a partir de los signos y síntomas reportados por los pacientes en consulta médica, representan una herramienta que permite la medición del grado de presencia de dengue en el paciente y su clasificación; el considerar el resultado del hemograma, específicamente la presencia o ausencia de leucopenia y trombocitopenia, mejoraron el desempeño de los indicadores.

En este estudio se logró determinar la importancia de realizar una adecuada validación de las pruebas diagnósticas, ya que si se asume que la prueba de referencia que se utiliza para realizar la validación es un patrón de oro y en realidad no lo es, se sobreestima los parámetros de desempeño de las pruebas, generando sesgos de clasificación de los pacientes, afectando el tratamiento oportuno y adecuado de este de acuerdo con su verdadera enfermedad. Por otra parte, el profesional de la salud debe tener en cuenta que toda prueba a utilizar y que ha sido validada con alguna prueba de referencia, sus parámetros de desempeño obtenidos están condicionados a esta última, por lo tanto, la tasa de falsos positivos o negativos puede ser mayor a la que se reportara asumiendo que la prueba de referencia es un patrón de oro.

10. Bibliografía

1. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. [Consultado 17 jun 2019]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf?sequence=1
2. 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;16:712-23. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8)

3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
4. Caicedo DM, Méndez AC, Tovar JR, Osorio L. Desarrollo de algoritmos clínicos para el diagnóstico del dengue en Colombia, *Biomédica*, 2019; 39(1): 170-185.
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal: Semana epidemiológica 53, 27 de diciembre de 2020 al 02 enero de 2021. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_53.pdf
6. World Health Organization (2009). Dengue: guideline for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
7. Sharma Y, Arya V, Jain S, Kumar M, Deka L, Mathur A. Dengue and typhoid co-infection- study from a Government Hospital in North Delhi, *J Clin Diagn Res*, 2014; 8(12): DC09–DC11.
8. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, JNISCH t, Kroeger A, Lum LC, Martínez E, Siqueira JB, Thuy TT, Villalobos I, Wills B. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-East Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Heal*, 2011; 16(8): 936–948. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x>
9. Clemen G, Angel J, Montes C, Tovar JR, Osorio L. Contribución de la prueba rápida NS1 e IgM al diagnóstico de dengue en Colombia en el período pre-zika. *Infectio*, 2019; 23(3): 259-265. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v23n3/0123-9392-inf-23-03-00259.pdf>
10. Díaz F, Martínez R, Villar L. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad, *Biomédica*. 2006; 26(1): 22–30.

11. Zhang B, Salieb G, Nigo M, Weidmann M, Hunziker P. Diagnosing dengue virus infection: rapid tests and the role of micro/nanotechnologies, *Nanomedicine*. 2015; 11(7): 1745–1761.
12. Podgorelec V, Kokol P, Stiglic B, Rozman I. Decision trees: an overview and their use in medicine, *J Med Syst*. 2002; 26(5):445–463.
13. Rivero A, Cruz L, Artiles J. Selección de un algoritmo para la clasificación de Nódulos Pulmonares Solitarios, *RCIM*. 2016; 8(2):166-177
14. Buonora SN, Passos SR, do Carmo CN, Quintela FM, de Oliveira DN, dos Santos FB, et al. Accuracy of clinical criteria and an immunochromatographic strip test for dengue diagnosis in a DENV-4 epidemic. *BMC Infect Dis*. 2016;16:37:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1368-7>
15. Pan-ngum W, Blacksell SD, Lubell Y, Pukrittayakamee S, Bailey MS, de Silva HJ, et al. Estimating the true accuracy of diagnostic tests for dengue infection using bayesian latent class models. *PLoS One*. 2013;8:e50765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050765>
16. Osorio L, Ramírez M, Bonelo A, Villar LA, Parra B. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virology*. 2010;7:361:1-10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-361>
17. Gelaye B, Tadesse M, Williams M, Fann J, Vander S, XiaoHua A. Assessing Validity of a Depression Screening Instrument in the Absence of a Gold Standard, *Ann Epidemiol*, 2014; 24(7): 527-531.
18. Storey H, Huang Y, Crudder C, Golden A, de los Santos T, Hawkins K. A meta-analysis of typhoid diagnostic accuracy studies: a recommendation to adopt a standardized composite reference, *PloS one*, 2015; 10(11): e0142364.
19. Dendukuri N, Joseph L. Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests, *Biometrics*, 2001; 57: 158-167.

20. Enoe C, Georgiadis MP, Johnson WO. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown, *Prev Vet Med*, 2000; 45(2): 61-81.
21. Zhang B, Chen Z, Albert P. Estimating diagnostic accuracy of raters without a gold standard by exploiting a group of experts, *Biometrics*, 2013; 68(4): 1294-1302.
22. Albert P. Estimating diagnostic accuracy of multiple binary tests with an imperfect reference standard, *Stat Med*, 2009; 28(5): 780-797.
23. Hunsperger EA, Sharp TM, Lalita P, Tikomaidraubuta K, Rebello Y, Naivalu T, Khan AS, Marfel M, Hancock WT, Tomashek KM, Margolis HS. Use of a rapid test for diagnosis of dengue during suspected dengue outbreaks in resource-limited regions, *J Clin Microbiol*, 2016; 54(8): 2090 – 2095.
24. Luo R, Fongwen N, Cirino CK, Harris E, Wilder-Smith A, Peeling RW. Rapid diagnostic tests for determining dengue serostatus: a systematic review and key informant interviews, *Clin Microbiol Infect*, 2019; 25: 659 - 666.
25. Solanke VN, Karmarkar MG, Mehta PR. Early dengue diagnosis: role of rapid NS1 antigen, NS1 early ELISA, and PCR assay, *Trop J Med Res*, 2015; 18(2): 95 - 99.
26. Chang K, Lu PL, Ko WC, Tsai JJ, Tsai WH, Chen CD, Chen YH, Chen TC, Hsieh HC, Pan CY, Harn MR. Dengue fever scoring system: new strategy for the early detection of acute dengue virus infection in Taiwan, *J Formos Med Assoc*, 2009; 108(11): 879 – 885.
27. Fernández E, Smieja M, Walter SD, Loeb M. A predictive model to differentiate dengue from other febrile illness, *BMC infect Dis*, 2016; 16(1): 694.
28. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. *J Clin Virol*. 2006; 35:147-153
29. Tanner L, Schreiber M, Low JG, Ong A, Tolfvenstam T, Lai YL, Ng LC, Leo YS, Pong LT, Vasudevan SG, Simmons CP, Hibberd ML, Ooi EE. Decision

- tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness, PLoS Negl Trop Dis, 2008; 2(3): e196.
30. Vega B, Sánchez L, Cortiñas J, Castro O, González D, Castro M. Clasificación de dengue hemorrágico utilizando árboles de decisión en la fase temprana de la enfermedad. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2012; 64: 35-42.
 31. Acosta J, Oller L, Sokol N, Balado R, Montero D, Balado R, Técnica árboles de decisión aplicada al método clínico en el diagnóstico del dengue. Revista Cubana de Pediatría. 2016; 88: 441-53
 32. Martínez E. Dengue, Estud Av, 2008; 22(64): 33 - 52.
 33. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la región de las Américas. Disponible en: <https://www.hirrc.org/Gu%C3%ADa%20dengue%20OPS%202016.pdf>
 34. Ochoa MR, Casanova M, Diaz M. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control, Rev AMC, 2015; 19(2): 189-202.
 35. Yun P, Hsiung J. Current advances in dengue diagnosis, Clin Diagn Lab Immunol, 2004; 11(4): 642 - 650.
 36. Ministerio de Salud de Argentina. Enfermedades infecciosas: dengue, guía para el equipo de salud. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>
 37. Cabezas C, Fiestas V, García M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia, Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2015; 32(1): 146-156.
 38. Silva, L. Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: Una mirada crítica. Editorial Diaz de Santos; 1997.
 39. Lebart L, Morineau A, Piron M. Statistique exploratoire multidimensionnelle. DUNOD; 1995.
 40. Dantas, A. The use of principal component analysis for the construction of the Water Poverty Index. RBRH, 2019; 24, e19. <https://dx.doi.org/10.1590/2318-0331.241920180084>

41. González, V. Análisis conjunto de múltiples tablas de datos mixtos mediante PLS. Universitat Politècnica de Catalunya, 2014. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/284659/TVMGR1de1%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
42. Becerra, M. Comparación del análisis factorial múltiple (AFM) y del análisis en componentes principales para datos cualitativos (Prinqual), en la construcción de índices. Universidad Nacional de Colombia, 2010. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/3029/1/832213.2010.pdf>
43. Burgueño M, García J, González J. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. Medicina Clínica, 1995; 104(1), 661–670
44. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC e investigación clínica. Aspectos teóricos-prácticos. Revista Chilena de Infectología, 2012; 29(2), 138–141
45. Medina MC. Generalidades de las pruebas diagnósticas, y su utilidad en la toma de decisiones clínicas. Revista Colombiana de Psiquiatría, 2011; 40(4), 787–797
46. Fernandez R. El Teorema de Bayes y su utilización en la interpretación de las pruebas diagnósticas en el laboratorio clínico. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 2009; 28(3), 158–165.
47. Duffau G. Estándar ideal imperfecto y variable. Revista Chilena de Pediatría, 1996; 67(3), 125–126.
48. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical methods in diagnostic medicine, second edition. John Wiley & Sons; 2011.
49. Dendukuri N, Joseph L. Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic test. Biometrics, 2001; 57(1), 158–167.
50. Evans M, Rosenthal J. Probabilidad y estadística. John Wiley & Sons; 2011. Reverté, 2004.
51. Correa J. Introducción a la estadística bayesiana. Universidad Nacional de Colombia; 2016.

52. Tovar JR. Inferencia bayesiana e investigación en salud: un caso de aplicación en diagnóstico clínico. *Revista Médica de Risaralda*, 2015; 21(1), 9–16.
53. Joseph L, Gyorkos T, Coupal L. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *American Journal of epidemiology*, 1995; 141(3), 263–272.
54. Tovar JR. Eliciting beta prior distributions for binomial sampling. *Revista Brasileira de Biometria*, 2012, 30(1), 159-172.
55. Prieto VH, Quintero C, Rodríguez I. Análisis de Bayes Empírico mediante un ejemplo. *Revista Colombiana de Estadística*, 1995, 16(31), 81-88.
56. Ramos C. Un análisis complementario del factor de Bayes en investigación cuantitativa biomédica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2020, 39(4), e1126.
57. Ledesma R. Introducción al Bootstrap, desarrollo de un ejemplo acompañado de software de aplicación. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 2008, 4(2), 51-60.
58. Walsh B. Markov Chain Monte Carlo and Gibbs sampling. *Lecture Notes for EEB*. Disponible en: <http://nitro.biosci.arizona.edu/courses/EEB519A-2007/pdfs/Gibbs.pdf>
59. Sullivan M. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford Statistical Science Series. Oxford University Press; 2004.
60. Villar LÁ, Gélvez RM, Rodríguez JA, Salgado D, Parra B, Osorio L, Bosch, I. Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. *Biomédica*, 2013; 33:108-116.
61. Osorio L, Uribe M, Ardila GI, Orejuela Y, Velasco M, Bonelo A, Parra B. 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; 510-516. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501415/pdf/0074-0276-mioc-110-4-0510.pdf>

62. Hajian K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *Journal of Biomedical Informatics*, 2014, 48, 193-204.
63. Kumar D, Verma RK, Singh A, Kumar M, Singh P, Pandey R, Krishnappa K. Evaluation of NS1, IgM ELISA and RT-PCR in diagnosis of dengue fever. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2018, 6(7), 2440-2443.
64. Moreno B, Diaz Y, Cisneros J, Diaz G, Pascale J, García M, López S. Evaluación de ELISA de captura para NS1 como nueva herramienta del diagnóstico temprano de la infección por Dengue en Panamá. *Revista Médica de Panamá*, 2013, 33(2), 8-13.
65. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, Villar L, Parra B. Comparison of the diagnostic accuracy of comercial NS1-based diagnostics tests for early dengue infection. *Virology Journal*, 2010, 7, 361.
66. Teoh B, Sam S, Tan K, Johari J, Abd-Jamil J, Hooi P, AbuBakar S. The use of NS1 rapid diagnostic test and qRT-PCR to complement IgM ELISA for improved Dengue diagnosis from single specimen. *Scientific Reports*, 2016, 6, 1-8.
67. Palomares C, Silva W, Del Valle L, Aguilar M, Weilg C, Martins J, Viñas, A, Stimmler L, Mallqui N, Aquino R, Espinoza W, Misaico E, Del Valle J. Dengue diagnosis in a endemic area of Peru: Clinical characteristics and positive frequencies by RT-PCR and serology for NS1, IgM and IgG. *International Journal of infectious diseases*, 2019, 81, 31-37.
68. Tang K, Ooi E. Diagnosis of dengue: an update. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2012, 10(8), 895-907.
69. Jack H, Umniyati S, Murjandarwati E. Comparison of immunochromatography method and immunocytochemistry method in rapid detection of NS-1 antigen in dengue infection. *Tropical Medicine Journal*, 2012, 3(1), 48-56.
70. Huang C, Yang K, Lin P, Lu P, Lin C, Chang K, Chen T, Lin W, Lin C, Chen Y, Wu H. Laboratory diagnostics of dengue fever: an emphasis on the role of comercial dengue virus nonstructural protein 1 antigen rapid test. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2013, 46, 358-365.

71. Jang W, Kwak S, May W, Yang D, Nam J, Lim C. Comparative evaluation of three dengue duo rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG associated with acute dengue in children in Myanmar. PLoS ONE, 2019, 14(3), e0213451.
72. Watthanaworawit W, Turner P, Turner C, Tanganuchitcharnchai A, Jarman R, Blacksell S, Nosten F. A prospective evaluation of diagnostic methodologies for the acute diagnosis of dengue virus infection on the Thailand-Myanmar border. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2011, 105(1), 32-37.
73. Caicedo D, Tovar J, Méndez A, Parra B, Bonelo A, Celis J, Villegas L, Collazos C, Osorio L. Development and performance of dengue diagnostic clinical algorithms in Colombia. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2020, 102(6), 1226-1236.
74. Rendón M, Valenzuela M, Villasís M. Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad. Revista Alergia México, 2020, 67(2), 165-173.
75. Benito P, Andivia E, Archambeau J, Astigarraga J, Barrientos R, Cruz V, Florencio D, Gómez D, Martínez L, Quiles P, Rohrer Z, Santos A, Velado E, Villen S, Morales I. Ventajas de la estadística bayesiana frente a la frecuentista: ¿por qué nos resistimos a usarla?. Ecosistemas, 2018, 27(2), 136-139.
76. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal: semana epidemiológica 53, 27 de diciembre de 2020 al 2 de enero de 2021. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_53.pdf

11. Anexos

Anexo A-1. Asociación de presencia de signos y síntomas con diagnóstico de dengue

Signo/síntoma	Confirmado/Probable (n = 1217)		NO (n = 940)		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Artralgias							0,09
NO	371	31,85	331	35,44	702	33,44	
SI	794	68,15	603	64,56	1397	66,56	
Cefalea							<0,001
NO	196	16,75	85	9,08	281	13,34	
SI	974	83,25	851	90,92	1825	86,66	
Dolor retroocular							0,713
NO	475	40,91	373	40,02	848	40,52	
SI	686	59,09	559	59,98	1245	59,48	
Mialgias							0,014
NO	219	18,69	136	14,56	355	16,86	
SI	953	81,31	798	85,44	1751	83,14	
Diarrea							0,019
NO	768	63,16	640	68,09	1408	65,31	
SI	448	36,84	300	31,91	748	34,69	
Dolor abdominal							0,901
NO	554	46,95	436	46,58	990	46,79	
SI	626	53,05	500	53,42	1126	53,21	
Hepatomegalia							<0,001
NO	1013	83,24	869	92,55	1882	87,29	
SI	204	16,76	70	7,45	274	12,71	
Vómito							<0,001
NO	689	56,80	635	67,55	1324	61,50	
SI	524	43,20	305	32,45	829	38,50	
Edema							<0,001
NO	960	78,88	837	89,04	1797	83,31	
SI	257	21,12	103	10,96	360	16,69	
Escalofrío							<0,001
NO	209	17,64	110	11,73	319	15,03	
SI	976	82,36	828	88,27	1804	84,97	
Hiporexia							<0,001
NO	557	45,84	288	30,67	845	39,23	
SI	658	54,16	651	69,33	1309	60,77	
Exantema							<0,001
NO	741	63,39	689	75,05	1430	68,52	
SI	428	36,61	229	24,95	657	31,48	
Eritemafac							<0,001
NO	797	65,49	666	70,85	1463	67,83	
SI	420	34,51	274	29,15	694	32,17	

Gingivorragia							0,004
NO	1194	98,11	936	99,57	2130	98,75	
SI	23	1,89	4	0,43	27	1,25	
Hematemesis							0,001
NO	1173	96,38	928	98,72	2101	97,40	
SI	44	3,62	12	1,28	56	2,60	
Odinofagia							<0,001
NO	869	74,21	543	58,01	1412	67,01	
SI	302	25,79	393	41,99	695	32,99	
Prurito							<0,001
NO	796	69,52	705	76,97	1501	72,83	
SI	349	30,48	211	23,03	560	27,17	
Alteración conciencia							<0,001
NO	723	59,41	765	81,38	1488	68,98	
SI	494	40,59	175	18,62	669	31,02	
Epistaxis							<0,001
NO	1160	95,32	926	98,51	2086	96,71	
SI	57	4,68	14	1,49	71	3,29	
Petequias							<0,001
NO	979	80,78	859	91,87	1838	85,61	
SI	233	19,22	76	8,13	309	14,39	
Rinorrea							<0,001
NO	859	73,80	467	50,65	1326	63,57	
SI	305	26,20	455	49,35	760	36,43	
Ictericia							0,086*
NO	1	0,13	3	0,86	4	0,35	
SI	797	99,87	345	99,14	1142	99,65	
Irritabilidad							0,3456
NO	794	65,84	597	63,78	1391	64,94	
SI	412	34,16	339	36,22	751	35,06	
Insomnio							0,0318
NO	782	64,26	402	58,35	1184	62,12	
SI	435	35,74	287	41,65	722	37,88	
Somnolencia							0,022
NO	601	49,75	418	44,66	1019	47,53	
SI	607	50,25	518	55,34	1125	52,47	
Infección conjuntival							0,015
NO	847	69,60	607	64,57	1454	67,41	
SI	370	30,40	333	35,43	703	32,59	
Tos							0,032
NO	561	47,87	397	43,06	958	45,75	

SI	611	52,13	525	56,94	1136	54,25	
Tiempo de inicio de fiebre (días)		4 [3-4]			4[3-4]		<0,001**

*Prueba Exacta de Fisher

** Prueba U-Mann Whitney

Anexo A-2. Vector propio y vector propio transformado con los pesos relativos del indicador construido con signos y síntomas

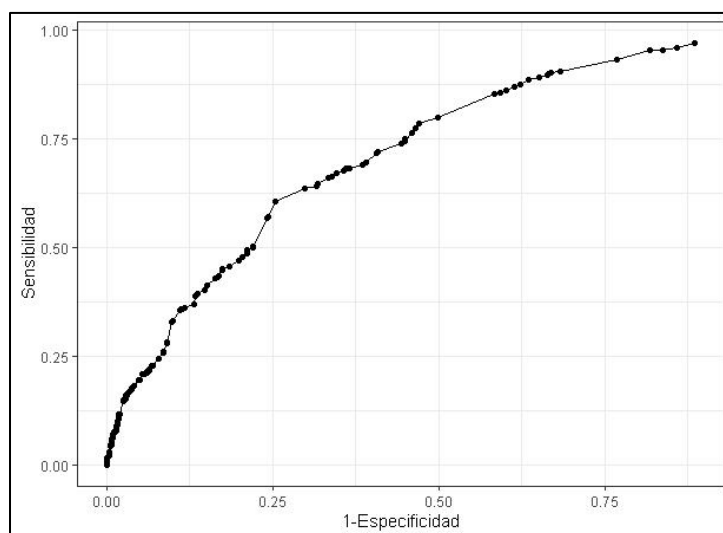
Signos y síntomas	Peso relativo	Peso relativo transformado
Hepatomegalia	0,46	14,85
Vómito	0,38	12,33
Edema	0,25	8,22
Exantema	0,18	5,87
Prurito	0,21	6,98
Alteración conciencia	0,43	14,03
Odinofagia	0,37	12,10
Rinorrea	0,29	9,30
Hemorragia	0,50	16,31
Total	3,07	100,00

Anexo A-3. Vector propio y vector propio transformado con los pesos relativos del indicador construido con signos y síntomas

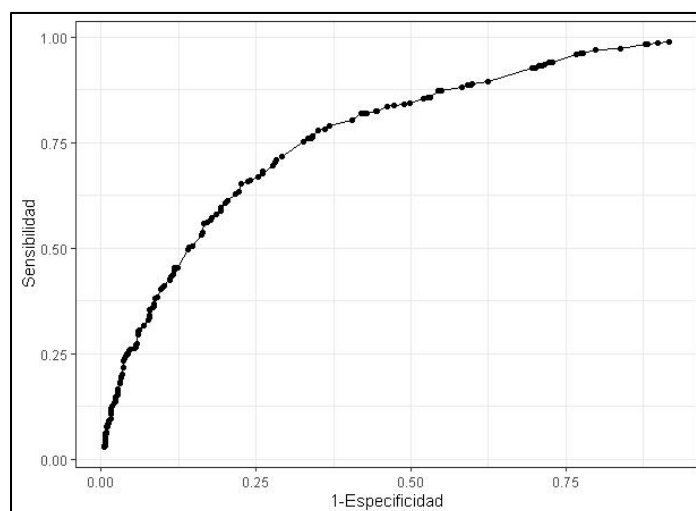
Signo o síntoma	Peso relativo	Peso relativo transformado	Peso grupo	Peso relativo transformado según grupo
Hepatomegalia	0,4230	13,14	100	17,02
Vomito	0,3040	9,44		12,23

Edema	0,2040	6,34		8,21
Exantema	0,1250	3,88		5,03
Prurito	0,1590	4,94		6,40
Alteración conciencia	0,3370	10,47		13,56
Odinofagia	0,2800	8,70		11,27
Rinorrea	0,2440	7,58		9,82
Hemorragias	0,4090	12,70		16,46
Leucopenia	0,1930	5,99	22,83	5,99
Trombocitopenia	0,5420	16,83		16,84
Total	3,2200	100,00		122,83

Anexo A-4. Curva ROC para selección de punto de corte del indicador creado con signos y síntomas



Anexo A-5. Curva ROC para selección de punto de corte del indicador creado con signos y síntomas más hemograma



*Anexo A-6. Índice Youden para selección de punto de corte de los indicadores
construidos*

Punto de corte	Índice con signos y síntomas				Índice con signos y síntomas más hemograma			
	Sensibilidad	1-Especificidad	Especificidad	Índice Youden	Sensibilidad	1-Especificidad	Especificidad	Índice Youden
1,00	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
1,50	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
2,00	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
2,50	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
3,00	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
3,50	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
4,00	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
4,50	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
5,00	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9896	0,9169	0,0831	0,0726
5,50	0,9717	0,8860	0,1140	0,0857	0,9866	0,8990	0,1010	0,0876
6,00	0,9613	0,8583	0,1417	0,1030	0,9866	0,8990	0,1010	0,0876
6,50	0,9613	0,8583	0,1417	0,1030	0,9836	0,8811	0,1189	0,1025
7,00	0,9554	0,8371	0,1629	0,1182	0,9836	0,8811	0,1189	0,1025
7,50	0,9554	0,8371	0,1629	0,1182	0,9836	0,8811	0,1189	0,1025
8,00	0,9554	0,8371	0,1629	0,1182	0,9836	0,8811	0,1189	0,1025
8,50	0,9554	0,8176	0,1824	0,1378	0,9836	0,8779	0,1221	0,1058
9,00	0,9554	0,8176	0,1824	0,1378	0,9836	0,8779	0,1221	0,1058
9,50	0,9330	0,7687	0,2313	0,1643	0,9836	0,8779	0,1221	0,1058
10,00	0,9330	0,7687	0,2313	0,1643	0,9732	0,8371	0,1629	0,1361
10,50	0,9330	0,7687	0,2313	0,1643	0,9732	0,8371	0,1629	0,1361
11,00	0,9330	0,7687	0,2313	0,1643	0,9732	0,8371	0,1629	0,1361
11,50	0,9330	0,7687	0,2313	0,1643	0,9688	0,7980	0,2020	0,1707

12,00	0,9330	0,7687	0,2313	0,1643	0,9688	0,7980	0,2020	0,1707
12,50	0,9063	0,6840	0,3160	0,2222	0,9628	0,7769	0,2231	0,1859
13,00	0,9033	0,6694	0,3306	0,2339	0,9628	0,7769	0,2231	0,1859
13,50	0,9033	0,6694	0,3306	0,2339	0,9613	0,7736	0,2264	0,1877
14,00	0,9033	0,6694	0,3306	0,2339	0,9613	0,7736	0,2264	0,1877
14,50	0,8988	0,6661	0,3339	0,2327	0,9613	0,7736	0,2264	0,1877
15,00	0,8973	0,6645	0,3355	0,2328	0,9598	0,7671	0,2329	0,1927
15,50	0,8914	0,6515	0,3485	0,2399	0,9598	0,7671	0,2329	0,1927
16,00	0,8914	0,6515	0,3485	0,2399	0,9598	0,7671	0,2329	0,1927
16,50	0,8854	0,6352	0,3648	0,2502	0,9405	0,7280	0,2720	0,2125
17,00	0,8854	0,6352	0,3648	0,2502	0,9405	0,7231	0,2769	0,2173
17,50	0,8854	0,6352	0,3648	0,2502	0,9360	0,7150	0,2850	0,2210
18,00	0,8750	0,6238	0,3762	0,2512	0,9330	0,7117	0,2883	0,2213
18,50	0,8690	0,6140	0,3860	0,2550	0,9330	0,7101	0,2899	0,2229
19,00	0,8690	0,6140	0,3860	0,2550	0,9315	0,7068	0,2932	0,2247
19,50	0,8631	0,6010	0,3990	0,2621	0,9271	0,7003	0,2997	0,2268
20,00	0,8616	0,6010	0,3990	0,2606	0,9271	0,7003	0,2997	0,2268
20,50	0,8557	0,5928	0,4072	0,2628	0,9271	0,6954	0,3046	0,2316
21,00	0,8542	0,5847	0,4153	0,2695	0,9271	0,6954	0,3046	0,2316
21,50	0,7991	0,4984	0,5016	0,3007	0,8958	0,6238	0,3762	0,2721
22,00	0,7872	0,4707	0,5293	0,3165	0,8943	0,6238	0,3762	0,2706
22,50	0,7738	0,4642	0,5358	0,3096	0,8899	0,5993	0,4007	0,2905
23,00	0,7738	0,4642	0,5358	0,3096	0,8854	0,5961	0,4039	0,2893
23,50	0,7634	0,4593	0,5407	0,3041	0,8854	0,5912	0,4088	0,2942
24,00	0,7634	0,4593	0,5407	0,3041	0,8810	0,5831	0,4169	0,2979
24,50	0,7515	0,4495	0,5505	0,3020	0,8810	0,5831	0,4169	0,2979
25,00	0,7440	0,4495	0,5505	0,2945	0,8735	0,5489	0,4511	0,3247
25,50	0,7411	0,4430	0,5570	0,2981	0,8735	0,5472	0,4528	0,3263
26,00	0,7396	0,4430	0,5570	0,2966	0,8720	0,5440	0,4560	0,3280
26,50	0,7217	0,4088	0,5912	0,3129	0,8571	0,5309	0,4691	0,3262
27,00	0,7188	0,4072	0,5928	0,3116	0,8571	0,5277	0,4723	0,3295
27,50	0,6964	0,3909	0,6091	0,3055	0,8542	0,5195	0,4805	0,3346
28,00	0,6905	0,3844	0,6156	0,3061	0,8423	0,4984	0,5016	0,3439
28,50	0,6830	0,3648	0,6352	0,3182	0,8408	0,4886	0,5114	0,3522
29,00	0,6830	0,3599	0,6401	0,3231	0,8378	0,4723	0,5277	0,3655
29,50	0,6786	0,3567	0,6433	0,3219	0,8348	0,4609	0,5391	0,3739
30,00	0,6726	0,3453	0,6547	0,3273	0,8259	0,4446	0,5554	0,3813
30,50	0,6637	0,3388	0,6612	0,3249	0,8244	0,4446	0,5554	0,3798
31,00	0,6637	0,3388	0,6612	0,3249	0,8244	0,4430	0,5570	0,3814
31,50	0,6622	0,3339	0,6661	0,3283	0,8199	0,4283	0,5717	0,3916
32,00	0,6622	0,3339	0,6661	0,3283	0,8199	0,4235	0,5765	0,3965

32,50	0,6473	0,3176	0,6824	0,3297	0,8185	0,4202	0,5798	0,3983
33,00	0,6429	0,3160	0,6840	0,3269	0,8036	0,4055	0,5945	0,3980
33,50	0,6354	0,2980	0,7020	0,3374	0,7887	0,3681	0,6319	0,4206
34,00	0,6057	0,2541	0,7459	0,3516	0,7827	0,3616	0,6384	0,4212
34,50	0,5699	0,2427	0,7573	0,3273	0,7783	0,3502	0,6498	0,4281
35,00	0,5685	0,2410	0,7590	0,3274	0,7664	0,3404	0,6596	0,4260
35,50	0,5030	0,2199	0,7801	0,2831	0,7634	0,3404	0,6596	0,4230
36,00	0,5015	0,2199	0,7801	0,2816	0,7604	0,3388	0,6612	0,4217
36,50	0,4940	0,2117	0,7883	0,2823	0,7604	0,3371	0,6629	0,4233
37,00	0,4866	0,2117	0,7883	0,2749	0,7589	0,3339	0,6661	0,4251
37,50	0,4792	0,2036	0,7964	0,2756	0,7530	0,3257	0,6743	0,4272
38,00	0,4702	0,1987	0,8013	0,2715	0,7158	0,2915	0,7085	0,4242
38,50	0,4568	0,1840	0,8160	0,2728	0,7098	0,2834	0,7166	0,4264
39,00	0,4509	0,1743	0,8257	0,2766	0,7039	0,2801	0,7199	0,4237
39,50	0,4479	0,1743	0,8257	0,2736	0,6964	0,2769	0,7231	0,4196
40,00	0,4345	0,1678	0,8322	0,2668	0,6815	0,2606	0,7394	0,4210
40,50	0,4315	0,1661	0,8339	0,2654	0,6771	0,2606	0,7394	0,4165
41,00	0,4286	0,1629	0,8371	0,2657	0,6696	0,2541	0,7459	0,4156
41,50	0,4122	0,1515	0,8485	0,2607	0,6607	0,2410	0,7590	0,4197
42,00	0,4033	0,1466	0,8534	0,2567	0,6592	0,2378	0,7622	0,4214
42,50	0,3958	0,1368	0,8632	0,2590	0,6533	0,2264	0,7736	0,4269
43,00	0,3929	0,1352	0,8648	0,2577	0,6339	0,2215	0,7785	0,4124
43,50	0,3899	0,1336	0,8664	0,2563	0,6295	0,2166	0,7834	0,4129
44,00	0,3690	0,1319	0,8681	0,2371	0,6116	0,2036	0,7964	0,4080
44,50	0,3616	0,1173	0,8827	0,2443	0,6057	0,2003	0,7997	0,4053
45,00	0,3601	0,1140	0,8860	0,2461	0,5952	0,1938	0,8062	0,4014
45,50	0,3586	0,1124	0,8876	0,2463	0,5938	0,1922	0,8078	0,4016
46,00	0,3557	0,1107	0,8893	0,2449	0,5878	0,1922	0,8078	0,3956
46,50	0,3557	0,1107	0,8893	0,2449	0,5804	0,1857	0,8143	0,3947
47,00	0,3318	0,0993	0,9007	0,2325	0,5729	0,1792	0,8208	0,3938
47,50	0,3304	0,0977	0,9023	0,2326	0,5670	0,1759	0,8241	0,3911
48,00	0,2827	0,0912	0,9088	0,1915	0,5610	0,1710	0,8290	0,3900
48,50	0,2798	0,0912	0,9088	0,1886	0,5580	0,1661	0,8339	0,3919
49,00	0,2619	0,0847	0,9153	0,1772	0,5357	0,1645	0,8355	0,3712
49,50	0,2604	0,0847	0,9153	0,1757	0,5327	0,1612	0,8388	0,3715
50,00	0,2574	0,0847	0,9153	0,1727	0,5045	0,1482	0,8518	0,3563
50,50	0,2455	0,0782	0,9218	0,1674	0,5030	0,1417	0,8583	0,3613
51,00	0,2277	0,0700	0,9300	0,1576	0,4970	0,1401	0,8599	0,3570
51,50	0,2277	0,0668	0,9332	0,1609	0,4539	0,1238	0,8762	0,3301
52,00	0,2202	0,0635	0,9365	0,1567	0,4524	0,1189	0,8811	0,3335
52,50	0,2188	0,0635	0,9365	0,1552	0,4494	0,1189	0,8811	0,3305

53,00	0,2158	0,0603	0,9397	0,1555	0,4360	0,1156	0,8844	0,3204
53,50	0,2113	0,0603	0,9397	0,1510	0,4330	0,1124	0,8876	0,3207
54,00	0,2083	0,0570	0,9430	0,1513	0,4271	0,1107	0,8893	0,3163
54,50	0,2083	0,0537	0,9463	0,1546	0,4241	0,1107	0,8893	0,3134
55,00	0,1964	0,0489	0,9511	0,1476	0,4107	0,1026	0,8974	0,3081
55,50	0,1964	0,0472	0,9528	0,1492	0,4048	0,0977	0,9023	0,3070
56,00	0,1815	0,0407	0,9593	0,1408	0,4018	0,0961	0,9039	0,3057
56,50	0,1786	0,0391	0,9609	0,1395	0,3839	0,0912	0,9088	0,2927
57,00	0,1771	0,0375	0,9625	0,1396	0,3810	0,0879	0,9121	0,2930
57,50	0,1741	0,0375	0,9625	0,1366	0,3676	0,0847	0,9153	0,2829
58,00	0,1726	0,0358	0,9642	0,1368	0,3631	0,0847	0,9153	0,2784
58,50	0,1696	0,0342	0,9658	0,1354	0,3586	0,0831	0,9169	0,2756
59,00	0,1637	0,0293	0,9707	0,1344	0,3542	0,0782	0,9218	0,2760
59,50	0,1607	0,0293	0,9707	0,1314	0,3393	0,0782	0,9218	0,2611
60,00	0,1607	0,0277	0,9723	0,1330	0,3348	0,0782	0,9218	0,2566
60,50	0,1607	0,0277	0,9723	0,1330	0,3289	0,0765	0,9235	0,2523
61,00	0,1533	0,0277	0,9723	0,1256	0,3170	0,0684	0,9316	0,2486
61,50	0,1488	0,0244	0,9756	0,1244	0,3051	0,0619	0,9381	0,2432
62,00	0,1473	0,0244	0,9756	0,1229	0,3036	0,0603	0,9397	0,2433
62,50	0,1473	0,0244	0,9756	0,1229	0,2991	0,0603	0,9397	0,2388
63,00	0,1161	0,0195	0,9805	0,0965	0,2961	0,0603	0,9397	0,2359
63,50	0,1161	0,0179	0,9821	0,0982	0,2738	0,0570	0,9430	0,2168
64,00	0,1131	0,0179	0,9821	0,0952	0,2708	0,0554	0,9446	0,2155
64,50	0,1057	0,0179	0,9821	0,0877	0,2664	0,0554	0,9446	0,2110
65,00	0,0997	0,0163	0,9837	0,0834	0,2649	0,0554	0,9446	0,2095
65,50	0,0982	0,0163	0,9837	0,0819	0,2619	0,0537	0,9463	0,2082
66,00	0,0952	0,0163	0,9837	0,0790	0,2589	0,0472	0,9528	0,2117
66,50	0,0952	0,0163	0,9837	0,0790	0,2574	0,0456	0,9544	0,2118
67,00	0,0938	0,0163	0,9837	0,0775	0,2485	0,0423	0,9577	0,2062
67,50	0,0923	0,0163	0,9837	0,0760	0,2485	0,0407	0,9593	0,2078
68,00	0,0908	0,0147	0,9853	0,0761	0,2440	0,0391	0,9609	0,2050
68,50	0,0848	0,0147	0,9853	0,0702	0,2381	0,0375	0,9625	0,2006
69,00	0,0804	0,0147	0,9853	0,0657	0,2336	0,0358	0,9642	0,1978
69,50	0,0804	0,0147	0,9853	0,0657	0,2158	0,0358	0,9642	0,1799
70,00	0,0759	0,0098	0,9902	0,0661	0,1994	0,0342	0,9658	0,1652
70,50	0,0744	0,0098	0,9902	0,0646	0,1964	0,0326	0,9674	0,1639
71,00	0,0714	0,0081	0,9919	0,0633	0,1949	0,0326	0,9674	0,1624
71,50	0,0685	0,0081	0,9919	0,0603	0,1935	0,0326	0,9674	0,1609
72,00	0,0670	0,0081	0,9919	0,0588	0,1815	0,0309	0,9691	0,1506
72,50	0,0640	0,0081	0,9919	0,0558	0,1801	0,0309	0,9691	0,1491
73,00	0,0625	0,0081	0,9919	0,0544	0,1667	0,0277	0,9723	0,1390

73,50	0,0595	0,0065	0,9935	0,0530	0,1607	0,0261	0,9739	0,1347
74,00	0,0580	0,0065	0,9935	0,0515	0,1533	0,0261	0,9739	0,1272
74,50	0,0551	0,0065	0,9935	0,0485	0,1473	0,0228	0,9772	0,1245
75,00	0,0536	0,0065	0,9935	0,0471	0,1458	0,0228	0,9772	0,1230
75,50	0,0506	0,0065	0,9935	0,0441	0,1443	0,0228	0,9772	0,1215
76,00	0,0476	0,0065	0,9935	0,0411	0,1369	0,0228	0,9772	0,1141
76,50	0,0476	0,0065	0,9935	0,0411	0,1324	0,0212	0,9788	0,1113
77,00	0,0461	0,0049	0,9951	0,0412	0,1265	0,0179	0,9821	0,1086
77,50	0,0461	0,0049	0,9951	0,0412	0,1250	0,0179	0,9821	0,1071
78,00	0,0432	0,0049	0,9951	0,0383	0,1250	0,0179	0,9821	0,1071
78,50	0,0432	0,0049	0,9951	0,0383	0,1205	0,0163	0,9837	0,1042
79,00	0,0298	0,0033	0,9967	0,0265	0,1176	0,0163	0,9837	0,1013
79,50	0,0283	0,0033	0,9967	0,0250	0,1146	0,0163	0,9837	0,0983
80,00	0,0268	0,0033	0,9967	0,0235	0,1116	0,0163	0,9837	0,0953
80,50	0,0268	0,0033	0,9967	0,0235	0,1071	0,0163	0,9837	0,0909
81,00	0,0268	0,0033	0,9967	0,0235	0,0967	0,0163	0,9837	0,0804
81,50	0,0268	0,0033	0,9967	0,0235	0,0923	0,0147	0,9853	0,0776
82,00	0,0268	0,0033	0,9967	0,0235	0,0923	0,0147	0,9853	0,0776
82,50	0,0253	0,0033	0,9967	0,0220	0,0908	0,0114	0,9886	0,0794
83,00	0,0253	0,0033	0,9967	0,0220	0,0863	0,0114	0,9886	0,0749
83,50	0,0253	0,0033	0,9967	0,0220	0,0848	0,0114	0,9886	0,0734
84,00	0,0238	0,0033	0,9967	0,0206	0,0848	0,0114	0,9886	0,0734
84,50	0,0238	0,0033	0,9967	0,0206	0,0833	0,0098	0,9902	0,0736
85,00	0,0223	0,0033	0,9967	0,0191	0,0818	0,0098	0,9902	0,0721
85,50	0,0208	0,0033	0,9967	0,0176	0,0759	0,0098	0,9902	0,0661
86,00	0,0179	0,0000	1,0000	0,0179	0,0759	0,0081	0,9919	0,0677
86,50	0,0179	0,0000	1,0000	0,0179	0,0625	0,0081	0,9919	0,0544
87,00	0,0179	0,0000	1,0000	0,0179	0,0595	0,0081	0,9919	0,0514
87,50	0,0134	0,0000	1,0000	0,0134	0,0595	0,0081	0,9919	0,0514
88,00	0,0119	0,0000	1,0000	0,0119	0,0595	0,0081	0,9919	0,0514
88,50	0,0119	0,0000	1,0000	0,0119	0,0595	0,0081	0,9919	0,0514
89,00	0,0119	0,0000	1,0000	0,0119	0,0595	0,0065	0,9935	0,0530
89,50	0,0119	0,0000	1,0000	0,0119	0,0595	0,0065	0,9935	0,0530
90,00	0,0119	0,0000	1,0000	0,0119	0,0565	0,0065	0,9935	0,0500
90,50	0,0119	0,0000	1,0000	0,0119	0,0565	0,0065	0,9935	0,0500
91,00	0,0104	0,0000	1,0000	0,0104	0,0551	0,0065	0,9935	0,0485
91,50	0,0104	0,0000	1,0000	0,0104	0,0536	0,0065	0,9935	0,0471
92,00	0,0074	0,0000	1,0000	0,0074	0,0536	0,0065	0,9935	0,0471
92,50	0,0074	0,0000	1,0000	0,0074	0,0536	0,0065	0,9935	0,0471
93,00	0,0074	0,0000	1,0000	0,0074	0,0521	0,0065	0,9935	0,0456
93,50	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0491	0,0065	0,9935	0,0426

94,00	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0476	0,0065	0,9935	0,0411
94,50	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0446	0,0065	0,9935	0,0381
95,00	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0432	0,0065	0,9935	0,0366
95,50	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0432	0,0065	0,9935	0,0366
96,00	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0417	0,0065	0,9935	0,0352
96,50	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0372	0,0065	0,9935	0,0307
97,00	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0357	0,0065	0,9935	0,0292
97,50	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0313	0,0065	0,9935	0,0247
98,00	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0313	0,0049	0,9951	0,0264
98,50	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0298	0,0049	0,9951	0,0249
99,00	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0298	0,0049	0,9951	0,0249
99,50	0,0060	0,0000	1,0000	0,0060	0,0283	0,0049	0,9951	0,0234

Anexo A-7. Elicitación de parámetros de la distribución a priori de sensibilidad y especificidad de los dos indicadores construidos

Prueba de referencia	Parámetro	Índice con signos y síntomas				Índice con signos y síntomas más hemograma			
		Método Tovar		Método Joseph		Método Tovar		Método Joseph	
		α	β	α	β	α	β	α	β
PCR	Sensibilidad	351,37	649,25	69,99	129,33	418,48	582,19	83,36	115,97
	Especificidad	1995,12	220,82	398,30	44,08	2053,15	233,21	409,91	46,56
PCR + Ns1	Sensibilidad	226,24	697,38	45,05	138,87	252,39	413,11	50,17	82,12
	Especificidad	1174,82	153,94	234,26	30,69	1166,54	155,99	232,60	31,10
PCR + IgG	Sensibilidad	1384,21	1467,19	276,45	293,03	1204,04	1257,46	240,42	251,08
	Especificidad	242,74	50,00	47,88	9,86	248,10	52,68	48,96	10,40
PCR + IgM	Sensibilidad	1225,01	785,67	156,82	244,51	1011,90	377,41	201,80	75,26
	Especificidad	240,23	48,86	47,38	9,64	244,77	50,33	48,29	9,93
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	1104,13	1138,67	220,43	227,33	1712,51	1194,98	342,03	238,67
	Especificidad	243,54	49,67	48,04	9,80	247,09	51,04	48,76	10,07
Ns1	Sensibilidad	122,96	286,16	24,35	56,67	119,04	180,28	23,49	35,57
	Especificidad	786,42	106,99	156,58	21,30	793,20	115,96	157,94	23,09
Ns1 + IgM	Sensibilidad	344,32	417,28	68,50	83,02	298,33	203,91	59,19	40,46
	Especificidad	534,87	81,20	106,28	16,13	554,27	89,33	110,16	17,76
Ns1 + IgG	Sensibilidad	601,64	678,85	119,95	135,35	581,67	637,39	115,95	127,06
	Especificidad	633,63	91,72	126,03	18,24	655,98	102,95	130,50	20,48
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	433,57	666,73	86,40	132,86	495,92	439,16	98,76	87,46
	Especificidad	510,39	78,97	101,38	15,69	521,30	85,67	103,57	17,02
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	Sensibilidad	1672,85	3531,23	328,39	29,28	1677,45	3543,38	335,23	708,13
	Especificidad	4802,35	428,11	959,73	85,56	4713,47	478,43	941,97	95,61

Anexo A-8. Elicitación de parámetros de la distribución a priori de sensibilidad y especificidad de las pruebas de referencia

Prueba de referencia	Parámetro	Método Tovar		Método Joseph	
		a	b	a	b
PCR	Sensibilidad	1995,12	220,82	2053,15	233,21
	Especificidad	868,55	19,54	868,55	19,54
PCR + Ns1	Sensibilidad	1174,82	153,94	1166,54	155,99
	Especificidad	1580,84	122,65	1580,84	122,65
PCR + IgG	Sensibilidad	242,74	50,00	248,10	52,68
	Especificidad	12069,64	2188,65	12069,64	2188,65
PCR + IgM	Sensibilidad	240,23	48,86	244,77	50,33
	Especificidad	12069,64	2188,65	12069,64	2188,65
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	243,54	49,67	247,09	51,04
	Especificidad	12069,64	2188,65	12069,64	2188,65
Ns1	Sensibilidad	786,42	106,99	793,20	115,96
	Especificidad	479,20	32,22	479,20	32,22
Ns1 + IgM	Sensibilidad	534,87	81,20	554,27	89,33
	Especificidad	271,29	26,83	271,29	26,83
Ns1 + IgG	Sensibilidad	633,63	91,72	655,98	102,95
	Especificidad	11118,73	1079,55	11118,73	1079,55
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	510,39	78,97	521,30	85,67
	Especificidad	278,33	34,40	278,33	34,40
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	Sensibilidad	95,48	16,85	18,42	3,25
	Especificidad	161,10	17,90	31,50	3,50

Anexo A-9. Factor de Bayes para selección de modelos en la estimación de sensibilidad y especificidad, asumiendo patrón de oro

Prueba de referencia	Parámetro	índice con signos y síntomas			índice con signos y síntomas más hemograma		
		Probabilidad predictiva M1	Probabilidad predictiva M2	FB	Probabilidad predictiva M1	Probabilidad predictiva M2	FB
PCR	Sensibilidad	0,2873	0,29	0,9907	0,2729	0,2764	0,9873
	Especificidad	0,2521	0,3376	0,7467	0,2506	0,3374	0,7427
PCR + Ns1	Sensibilidad	0,2335	0,2347	0,9949	0,2521	0,2546	0,9902
	Especificidad	0,1161	0,282	0,4117	0,1276	0,291	0,4385
PCR + IgG	Sensibilidad	0,7491	0,7498	0,9991	0,3397	0,3397	1,0000
	Especificidad	0,0151	0,2462	0,0613	0,0205	0,2933	0,0699
PCR + IgM	Sensibilidad	0,3349	0,3357	0,9976	0,3161	0,3179	0,9943

	Especificidad	0,0143	0,2504	0,0571	0,0156	0,2484	0,0628
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	0,3582	0,3586	0,9989	0,3553	0,3561	0,9978
	Especificidad	0,0135	0,2466	0,0547	0,014	0,2448	0,0572
Ns1	Sensibilidad	0,197	0,2027	0,9719	0,1738	0,189	0,9196
	Especificidad	0,0655	0,2653	0,2469	0,0718	0,2636	0,2724
Ns1 + IgM	Sensibilidad	0,2592	0,2619	0,9897	0,226	0,2305	0,9805
	Especificidad	0,0359	0,2561	0,1402	0,04	0,2493	0,1604
Ns1 + IgG	Sensibilidad	0,2893	0,2895	0,9993	0,3022	0,3035	0,9957
	Especificidad	0,045	0,2561	0,1757	0,0511	0,2564	0,1993
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	0,2788	0,2788	1,0000	0,2798	0,2815	0,9940
	Especificidad	0,0338	0,2533	0,1334	0,0378	0,2635	0,1435
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	Sensibilidad	0,2873	0,2902	0,9907	0,2729	0,2764	0,9873
	Especificidad	0,0151	0,2462	0,0613	0,0205	0,2933	0,0699

Anexo A-10. Valores predictivos de los indicadores construidos considerando sensibilidad y especificidad estimada mediante el enfoque frecuentista

Prueba de referencia	Prevalencia dengue	Índice con signos y síntomas				Índice con signos y síntomas más hemograma			
		Patrón de oro		Patrón de oro imperfecto		Patrón de oro		Patrón de oro imperfecto	
		VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN
PCR	0,01	0,0419	0,9932	0,0282	0,9923	0,0488	0,9941	0,0333	0,9930
	0,05	0,1856	0,9656	0,1313	0,9610	0,2099	0,9698	0,1523	0,9645
	0,10	0,3249	0,9301	0,2419	0,9211	0,3615	0,9385	0,2750	0,9279
	0,15	0,4332	0,8934	0,3364	0,8802	0,4693	0,9042	0,3760	0,8902
	0,20	0,5198	0,8554	0,4179	0,8383	0,5526	0,8690	0,4605	0,8513
	0,25	0,5908	0,8161	0,4891	0,7955	0,6289	0,8360	0,5323	0,8110
	0,30	0,6499	0,7754	0,5518	0,7515	0,6806	0,7963	0,5940	0,7695
	0,35	0,6999	0,7331	0,6073	0,7065	0,7314	0,7585	0,6477	0,7266
	0,40	0,7427	0,6893	0,6569	0,6604	0,7716	0,7175	0,6947	0,6822
	0,45	0,7799	0,6439	0,7015	0,6131	0,8055	0,6747	0,7364	0,6362
	0,50	0,8124	0,5966	0,7418	0,5645	0,8353	0,6284	0,7734	0,5886
	0,55	0,8411	0,5476	0,7783	0,5147	0,8605	0,5802	0,8067	0,5393
	0,60	0,8666	0,4965	0,8116	0,4636	0,8837	0,5298	0,8366	0,4882
	0,65	0,8894	0,4434	0,8421	0,4111	0,9038	0,4765	0,8638	0,4352
	0,70	0,9099	0,3880	0,8702	0,3571	0,9212	0,4202	0,8885	0,3801
	0,75	0,9285	0,3302	0,8960	0,3017	0,9379	0,3605	0,9110	0,3229
	0,80	0,9454	0,2700	0,9199	0,2448	0,9519	0,2934	0,9318	0,2635
	0,85	0,9608	0,2070	0,9421	0,1862	0,9659	0,2275	0,9508	0,2016

	0,90	0,9750	0,1412	0,9628	0,1259	0,9784	0,1575	0,9685	0,1372
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + Ns1	0,01	0,0301	0,9921	0,0153	0,9908	0,0422	0,9936	0,0234	0,9922
	0,05	0,1390	0,9604	0,0751	0,9540	0,1877	0,9677	0,1112	0,9604
	0,10	0,2542	0,9199	0,1464	0,9076	0,3300	0,9345	0,2089	0,9200
	0,15	0,3512	0,8785	0,2140	0,8609	0,4377	0,8989	0,2955	0,8787
	0,20	0,4341	0,8361	0,2784	0,8137	0,5239	0,8632	0,3727	0,8364
	0,25	0,5056	0,7928	0,3397	0,7661	0,5970	0,8258	0,4421	0,7931
	0,30	0,5680	0,7485	0,3981	0,7181	0,6511	0,7848	0,5046	0,7489
	0,35	0,6229	0,7032	0,4539	0,6697	0,7063	0,7469	0,5614	0,7035
	0,40	0,6716	0,6568	0,5071	0,6209	0,7451	0,7026	0,6131	0,6572
	0,45	0,7151	0,6092	0,5580	0,5716	0,7820	0,6581	0,6604	0,6097
	0,50	0,7542	0,5606	0,6068	0,5219	0,8143	0,6116	0,7039	0,5610
	0,55	0,7895	0,5107	0,6535	0,4718	0,8427	0,5630	0,7439	0,5111
	0,60	0,8215	0,4596	0,6983	0,4212	0,8680	0,5122	0,7810	0,4600
	0,65	0,8507	0,4072	0,7413	0,3702	0,8906	0,4589	0,8153	0,4076
	0,70	0,8774	0,3535	0,7827	0,3188	0,9110	0,4030	0,8472	0,3539
	0,75	0,9020	0,2984	0,8224	0,2668	0,9294	0,3442	0,8770	0,2987
	0,80	0,9247	0,2418	0,8606	0,2144	0,9461	0,2825	0,9048	0,2421
	0,85	0,9456	0,1838	0,8974	0,1615	0,9613	0,2175	0,9309	0,1840
	0,90	0,9651	0,1241	0,9328	0,1082	0,9753	0,1489	0,9553	0,1243
	0,95	0,9831	0,0629	0,9670	0,0543	0,9881	0,0765	0,9783	0,0630
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgG	0,01	0,0526	0,9945	0,0194	0,9930	0,0511	0,9945	0,0191	0,9930
	0,05	0,2244	0,9720	0,0934	0,9648	0,2190	0,9720	0,0921	0,9646
	0,10	0,3792	0,9426	0,1787	0,9285	0,3719	0,9428	0,1765	0,9282
	0,15	0,4924	0,9118	0,2568	0,8910	0,4846	0,9120	0,2539	0,8905
	0,20	0,5788	0,8794	0,3286	0,8522	0,5712	0,8798	0,3253	0,8517
	0,25	0,6469	0,8455	0,3949	0,8122	0,6398	0,8459	0,3913	0,8116
	0,30	0,7020	0,8097	0,4563	0,7709	0,6954	0,8102	0,4525	0,7701
	0,35	0,7475	0,7721	0,5132	0,7281	0,7415	0,7727	0,5094	0,7272
	0,40	0,7856	0,7323	0,5662	0,6838	0,7803	0,7330	0,5625	0,6829
	0,45	0,8181	0,6903	0,6157	0,6380	0,8134	0,6910	0,6121	0,6370
	0,50	0,8461	0,6459	0,6619	0,5905	0,8420	0,6466	0,6585	0,5894
	0,55	0,8704	0,5987	0,7053	0,5412	0,8669	0,5996	0,7021	0,5401
	0,60	0,8918	0,5487	0,7460	0,4901	0,8888	0,5495	0,7431	0,4890
	0,65	0,9108	0,4955	0,7843	0,4371	0,9082	0,4963	0,7817	0,4360
	0,70	0,9277	0,4387	0,8204	0,3819	0,9256	0,4395	0,8182	0,3809
	0,75	0,9428	0,3781	0,8545	0,3246	0,9411	0,3789	0,8526	0,3237
	0,80	0,9565	0,3132	0,8868	0,2650	0,9552	0,3139	0,8852	0,2641
	0,85	0,9689	0,2435	0,9173	0,2028	0,9679	0,2441	0,9162	0,2021

	0,90	0,9802	0,1685	0,9463	0,1381	0,9796	0,1690	0,9455	0,1376
	0,95	0,9905	0,0876	0,9738	0,0705	0,9902	0,0879	0,9734	0,0703
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM	0,01	0,0664	0,9958	0,0242	0,9946	0,0774	0,9973	0,0285	0,9961
	0,05	0,2704	0,9787	0,1144	0,9724	0,3041	0,9859	0,1328	0,9798
	0,10	0,4390	0,9560	0,2143	0,9435	0,4798	0,9707	0,2443	0,9583
	0,15	0,5541	0,9319	0,3023	0,9132	0,5943	0,9543	0,3392	0,9354
	0,20	0,6378	0,9062	0,3803	0,8813	0,6749	0,9365	0,4210	0,9108
	0,25	0,7013	0,8787	0,4500	0,8478	0,7346	0,9170	0,4923	0,8846
	0,30	0,7511	0,8493	0,5127	0,8125	0,7806	0,8958	0,5549	0,8563
	0,35	0,7913	0,8177	0,5693	0,7752	0,8172	0,8725	0,6103	0,8259
	0,40	0,8244	0,7836	0,6207	0,7358	0,8470	0,8468	0,6598	0,7930
	0,45	0,8521	0,7469	0,6676	0,6941	0,8717	0,8183	0,7041	0,7574
	0,50	0,8757	0,7071	0,7105	0,6499	0,8925	0,7866	0,7442	0,7186
	0,55	0,8959	0,6639	0,7500	0,6030	0,9103	0,7509	0,7805	0,6763
	0,60	0,9135	0,6168	0,7864	0,5531	0,9257	0,7107	0,8136	0,6300
	0,65	0,9290	0,5652	0,8201	0,4999	0,9391	0,6649	0,8438	0,5790
	0,70	0,9426	0,5085	0,8514	0,4431	0,9509	0,6123	0,8716	0,5226
	0,75	0,9548	0,4459	0,8804	0,3823	0,9614	0,5512	0,8972	0,4599
	0,80	0,9657	0,3764	0,9076	0,3170	0,9708	0,4795	0,9209	0,3897
	0,85	0,9756	0,2988	0,9329	0,2468	0,9792	0,3941	0,9428	0,3107
	0,90	0,9845	0,2115	0,9567	0,1710	0,9868	0,2905	0,9632	0,2211
	0,95	0,9926	0,1128	0,9790	0,0890	0,9937	0,1624	0,9822	0,1185
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM/IgG	0,01	0,0537	0,9944	0,0196	0,9931	0,0625	0,9956	0,0236	0,9944
	0,05	0,2281	0,9716	0,0943	0,9650	0,2577	0,9776	0,1118	0,9716
	0,10	0,3842	0,9420	0,1802	0,9288	0,4230	0,9539	0,2099	0,9418
	0,15	0,4977	0,9109	0,2587	0,8915	0,5379	0,9287	0,2967	0,9107
	0,20	0,5840	0,8783	0,3309	0,8529	0,6226	0,9019	0,3741	0,8780
	0,25	0,6518	0,8440	0,3973	0,8130	0,6874	0,8733	0,4435	0,8437
	0,30	0,7065	0,8080	0,4588	0,7718	0,7387	0,8428	0,5061	0,8076
	0,35	0,7515	0,7701	0,5158	0,7291	0,7803	0,8102	0,5628	0,7697
	0,40	0,7892	0,7302	0,5687	0,6849	0,8148	0,7751	0,6145	0,7297
	0,45	0,8212	0,6880	0,6181	0,6392	0,8437	0,7375	0,6617	0,6874
	0,50	0,8488	0,6433	0,6642	0,5917	0,8684	0,6968	0,7051	0,6428
	0,55	0,8728	0,5961	0,7074	0,5425	0,8897	0,6528	0,7450	0,5955
	0,60	0,8939	0,5460	0,7479	0,4914	0,9082	0,6051	0,7820	0,5454
	0,65	0,9125	0,4927	0,7860	0,4383	0,9245	0,5531	0,8162	0,4921
	0,70	0,9291	0,4360	0,8219	0,3831	0,9390	0,4962	0,8480	0,4354
	0,75	0,9440	0,3755	0,8558	0,3257	0,9519	0,4338	0,8776	0,3749
	0,80	0,9574	0,3108	0,8878	0,2660	0,9635	0,3649	0,9053	0,3103

		0,85	0,9695	0,2415	0,9181	0,2037	0,9739	0,2885	0,9313	0,2410
		0,90	0,9806	0,1670	0,9468	0,1387	0,9834	0,2034	0,9556	0,1666
		0,95	0,9907	0,0867	0,9741	0,0709	0,9921	0,1079	0,9785	0,0865
		1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1		0,01	0,0403	0,9931	0,0153	0,9909	0,0493	0,9944	0,0192	0,9917
		0,05	0,1796	0,9648	0,0749	0,9544	0,2129	0,9713	0,0926	0,9582
		0,10	0,3161	0,9286	0,1461	0,9084	0,3635	0,9413	0,1773	0,9157
		0,15	0,4234	0,8911	0,2136	0,8619	0,4756	0,9099	0,2550	0,8725
		0,20	0,5098	0,8525	0,2779	0,8151	0,5623	0,8770	0,3265	0,8285
		0,25	0,5810	0,8125	0,3391	0,7677	0,6314	0,8425	0,3926	0,7836
		0,30	0,6407	0,7712	0,3975	0,7200	0,6877	0,8062	0,4539	0,7380
		0,35	0,6914	0,7285	0,4532	0,6717	0,7346	0,7680	0,5108	0,6916
		0,40	0,7350	0,6842	0,5065	0,6230	0,7741	0,7278	0,5639	0,6443
		0,45	0,7729	0,6384	0,5574	0,5739	0,8079	0,6854	0,6134	0,5961
		0,50	0,8062	0,5909	0,6062	0,5242	0,8371	0,6407	0,6598	0,5470
		0,55	0,8357	0,5417	0,6529	0,4741	0,8627	0,5933	0,7033	0,4969
		0,60	0,8619	0,4906	0,6978	0,4235	0,8852	0,5431	0,7442	0,4460
		0,65	0,8854	0,4375	0,7408	0,3724	0,9052	0,4898	0,7827	0,3940
		0,70	0,9066	0,3824	0,7822	0,3208	0,9230	0,4331	0,8190	0,3410
		0,75	0,9258	0,3250	0,8220	0,2686	0,9391	0,3728	0,8533	0,2870
		0,80	0,9433	0,2653	0,8603	0,2160	0,9536	0,3083	0,8858	0,2319
		0,85	0,9593	0,2031	0,8971	0,1628	0,9668	0,2393	0,9166	0,1756
		0,90	0,9740	0,1383	0,9327	0,1091	0,9788	0,1653	0,9458	0,1183
		0,95	0,9875	0,0707	0,9669	0,0548	0,9899	0,0858	0,9736	0,0597
		1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgM		0,01	0,0536	0,9944	0,0234	0,9928	0,0655	0,9963	0,0293	0,9942
		0,05	0,2280	0,9717	0,1110	0,9635	0,2675	0,9811	0,1361	0,9707
		0,10	0,3840	0,9420	0,2086	0,9259	0,4353	0,9608	0,2495	0,9400
		0,15	0,4975	0,9110	0,2951	0,8873	0,5504	0,9392	0,3456	0,9080
		0,20	0,5838	0,8784	0,3723	0,8474	0,6343	0,9160	0,4280	0,8745
		0,25	0,6516	0,8442	0,4416	0,8064	0,6981	0,8911	0,4994	0,8394
		0,30	0,7063	0,8082	0,5042	0,7642	0,7483	0,8642	0,5619	0,8025
		0,35	0,7513	0,7703	0,5609	0,7206	0,7888	0,8351	0,6171	0,7639
		0,40	0,7891	0,7304	0,6127	0,6757	0,8222	0,8035	0,6661	0,7232
		0,45	0,8211	0,6882	0,6600	0,6293	0,8502	0,7692	0,7100	0,6804
		0,50	0,8487	0,6436	0,7035	0,5814	0,8740	0,7317	0,7495	0,6353
		0,55	0,8727	0,5964	0,7436	0,5319	0,8945	0,6905	0,7853	0,5877
		0,60	0,8938	0,5463	0,7806	0,4807	0,9123	0,6451	0,8178	0,5373
		0,65	0,9124	0,4930	0,8150	0,4278	0,9280	0,5949	0,8475	0,4840
		0,70	0,9290	0,4363	0,8470	0,3731	0,9418	0,5389	0,8747	0,4274
		0,75	0,9439	0,3758	0,8768	0,3164	0,9542	0,4762	0,8998	0,3673

	0,80	0,9573	0,3111	0,9047	0,2577	0,9652	0,4054	0,9229	0,3034
	0,85	0,9695	0,2417	0,9308	0,1968	0,9752	0,3249	0,9443	0,2351
	0,90	0,9806	0,1671	0,9553	0,1337	0,9842	0,2325	0,9642	0,1622
	0,95	0,9907	0,0868	0,9783	0,0681	0,9925	0,1255	0,9827	0,0840
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgG	0,01	0,0540	0,9945	0,0271	0,9933	0,0490	0,9945	0,0260	0,9933
	0,05	0,2293	0,9718	0,1268	0,9660	0,2116	0,9718	0,1221	0,9660
	0,10	0,3858	0,9423	0,2346	0,9309	0,3617	0,9423	0,2270	0,9309
	0,15	0,4994	0,9114	0,3274	0,8946	0,4737	0,9114	0,3181	0,8945
	0,20	0,5856	0,8789	0,4081	0,8569	0,5605	0,8789	0,3978	0,8568
	0,25	0,6533	0,8448	0,4790	0,8179	0,6297	0,8448	0,4684	0,8178
	0,30	0,7078	0,8089	0,5417	0,7775	0,6861	0,8090	0,5311	0,7774
	0,35	0,7527	0,7711	0,5976	0,7355	0,7331	0,7712	0,5873	0,7354
	0,40	0,7903	0,7313	0,6477	0,6919	0,7728	0,7314	0,6379	0,6918
	0,45	0,8222	0,6892	0,6930	0,6467	0,8067	0,6893	0,6838	0,6465
	0,50	0,8497	0,6447	0,7339	0,5996	0,8361	0,6448	0,7255	0,5994
	0,55	0,8735	0,5975	0,7712	0,5506	0,8618	0,5976	0,7636	0,5504
	0,60	0,8945	0,5474	0,8054	0,4996	0,8844	0,5475	0,7986	0,4994
	0,65	0,9130	0,4942	0,8367	0,4464	0,9045	0,4943	0,8307	0,4462
	0,70	0,9295	0,4374	0,8655	0,3909	0,9225	0,4375	0,8605	0,3907
	0,75	0,9443	0,3769	0,8922	0,3330	0,9387	0,3769	0,8880	0,3328
	0,80	0,9576	0,3120	0,9169	0,2724	0,9533	0,3121	0,9136	0,2723
	0,85	0,9697	0,2425	0,9399	0,2090	0,9666	0,2426	0,9374	0,2089
	0,90	0,9807	0,1678	0,9613	0,1426	0,9787	0,1678	0,9597	0,1426
	0,95	0,9908	0,0872	0,9813	0,0731	0,9898	0,0872	0,9805	0,0730
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgM/IgG	0,01	0,0461	0,9937	0,0204	0,9922	0,0558	0,9952	0,0266	0,9937
	0,05	0,2013	0,9681	0,0980	0,9607	0,2354	0,9753	0,1247	0,9682
	0,10	0,3472	0,9350	0,1866	0,9206	0,3939	0,9493	0,2313	0,9351
	0,15	0,4579	0,9006	0,2671	0,8795	0,5079	0,9218	0,3233	0,9008
	0,20	0,5448	0,8647	0,3405	0,8374	0,5939	0,8927	0,4036	0,8650
	0,25	0,6148	0,8274	0,4077	0,7943	0,6610	0,8619	0,4744	0,8278
	0,30	0,6723	0,7885	0,4695	0,7503	0,7148	0,8292	0,5371	0,7889
	0,35	0,7205	0,7480	0,5265	0,7051	0,7590	0,7944	0,5931	0,7484
	0,40	0,7614	0,7056	0,5793	0,6588	0,7959	0,7573	0,6435	0,7061
	0,45	0,7966	0,6614	0,6282	0,6114	0,8272	0,7177	0,6890	0,6619
	0,50	0,8272	0,6151	0,6738	0,5628	0,8540	0,6753	0,7303	0,6157
	0,55	0,8540	0,5666	0,7162	0,5130	0,8773	0,6299	0,7679	0,5672
	0,60	0,8778	0,5158	0,7560	0,4619	0,8977	0,5810	0,8024	0,5164
	0,65	0,8989	0,4625	0,7932	0,4094	0,9157	0,5283	0,8341	0,4631
	0,70	0,9178	0,4065	0,8281	0,3556	0,9317	0,4713	0,8633	0,4071

	0,75	0,9349	0,3476	0,8610	0,3003	0,9461	0,4095	0,8904	0,3481
	0,80	0,9504	0,2855	0,8920	0,2435	0,9590	0,3421	0,9155	0,2860
	0,85	0,9644	0,2200	0,9213	0,1851	0,9707	0,2685	0,9388	0,2204
	0,90	0,9773	0,1508	0,9489	0,1252	0,9814	0,1877	0,9606	0,1511
	0,95	0,9891	0,0776	0,9751	0,0635	0,9911	0,0987	0,9809	0,0778
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	0,01	0,0382	0,9926	0,0113	0,9904	0,0340	0,9925	0,0112	0,9904
	0,05	0,1714	0,9626	0,0561	0,9519	0,1551	0,9621	0,0555	0,9518
	0,10	0,3039	0,9241	0,1114	0,9036	0,2793	0,9233	0,1104	0,9033
	0,15	0,4095	0,8846	0,1661	0,8551	0,3810	0,8835	0,1647	0,8547
	0,20	0,4955	0,8441	0,2201	0,8065	0,4659	0,8425	0,2183	0,8060
	0,25	0,5670	0,8023	0,2734	0,7576	0,5377	0,8005	0,2713	0,7570
	0,30	0,6274	0,7595	0,3260	0,7085	0,5992	0,7574	0,3238	0,7079
	0,35	0,6790	0,7153	0,3780	0,6593	0,6526	0,7130	0,3756	0,6585
	0,40	0,7237	0,6699	0,4294	0,6098	0,6993	0,6674	0,4269	0,6090
	0,45	0,7627	0,6232	0,4801	0,5601	0,7406	0,6205	0,4775	0,5593
	0,50	0,7971	0,5750	0,5302	0,5102	0,7772	0,5722	0,5277	0,5094
	0,55	0,8277	0,5254	0,5798	0,4602	0,8100	0,5226	0,5772	0,4593
	0,60	0,8549	0,4743	0,6287	0,4099	0,8396	0,4714	0,6263	0,4091
	0,65	0,8795	0,4215	0,6770	0,3594	0,8663	0,4187	0,6748	0,3586
	0,70	0,9017	0,3670	0,7248	0,3087	0,8906	0,3644	0,7227	0,3080
	0,75	0,9218	0,3108	0,7720	0,2578	0,9128	0,3084	0,7702	0,2571
	0,80	0,9402	0,2528	0,8187	0,2066	0,9331	0,2506	0,8171	0,2061
	0,85	0,9570	0,1928	0,8648	0,1553	0,9519	0,1910	0,8636	0,1549
	0,90	0,9725	0,1307	0,9104	0,1037	0,9691	0,1294	0,9095	0,1034
	0,95	0,9868	0,0665	0,9554	0,0520	0,9851	0,0658	0,9550	0,0518
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000

Anexo A-11. Factor de Bayes para selección de parámetros de desempeño según método de elicitación de distribución a priori (M_1 : método de Tovar, M_2 : método de Joseph), asumiendo patrón de oro

Prueba de referencia	Parámetro	Índice con signos y síntomas			Índice con signos y síntomas más hemograma		
		Probabilidad predictiva (M1)	Probabilidad predictiva (M2)	FB	Probabilidad predictiva (M1)	Probabilidad predictiva (M2)	FB
PCR	Sensibilidad	0,2873	0,2900	0,9907	0,2729	0,2764	0,9873
	Especificidad	0,2521	0,3376	0,7467	0,2506	0,3374	0,7427
PCR + Ns1	Sensibilidad	0,2335	0,2347	0,9949	0,2521	0,2546	0,9902
	Especificidad	0,1161	0,2820	0,4117	0,1276	0,2910	0,4385

PCR + IgG	Sensibilidad	0,7491	0,7498	0,9991	0,3397	0,3397	1,0000
	Especificidad	0,0151	0,2462	0,0613	0,0205	0,2933	0,0699
PCR + IgM	Sensibilidad	0,3349	0,3357	0,9976	0,3161	0,3179	0,9943
	Especificidad	0,0143	0,2504	0,0571	0,0156	0,2484	0,0628
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	0,3582	0,3586	0,9989	0,3553	0,3561	0,9978
	Especificidad	0,0135	0,2466	0,0547	0,0140	0,2448	0,0572
Ns1	Sensibilidad	0,1970	0,2027	0,9719	0,1738	0,1890	0,9196
	Especificidad	0,0655	0,2653	0,2469	0,0718	0,2636	0,2724
Ns1 + IgM	Sensibilidad	0,2592	0,2619	0,9897	0,2260	0,2305	0,9805
	Especificidad	0,0359	0,2561	0,1402	0,0400	0,2493	0,1604
Ns1 + IgG	Sensibilidad	0,2893	0,2895	0,9993	0,3022	0,3035	0,9957
	Especificidad	0,0450	0,2561	0,1757	0,0511	0,2564	0,1993
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	0,2788	0,2788	1,0000	0,2798	0,2815	0,9940
	Especificidad	0,0338	0,2533	0,1334	0,0378	0,2635	0,1435
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	Sensibilidad	0,2873	0,2902	0,9907	0,2729	0,2764	0,9873
	Especificidad	0,0151	0,2462	0,0613	0,0205	0,2933	0,0699

Anexo A-12. Factor de Bayes para selección de parámetros de desempeño según método de elicitación de distribución a priori (M_1 : método de Tovar, M_2 : método de Joseph), asumiendo patrón de oro imperfecto

Prueba de referencia	Parámetro	Índice con signos y síntomas			Índice con signos y síntomas más hemograma		
		Probabilidad predictiva (M1)	Probabilidad predictiva (M2)	FB	Probabilidad predictiva (M1)	Probabilidad predictiva (M2)	FB
PCR	Sensibilidad	0,0191	0,6791	0,0281	0,0585	0,1785	0,3277
	Especificidad	0,5126	0,7426	0,6903	0,3183	0,9083	0,3504
PCR + Ns1	Sensibilidad	0,0916	0,6016	0,1522	0,2727	0,6327	0,4310
	Especificidad	0,1257	0,3557	0,3533	0,4130	0,8430	0,4899
PCR + IgG	Sensibilidad	0,0093	0,2693	0,0346	0,1626	0,5526	0,2943
	Especificidad	0,3956	0,4156	0,9519	0,1495	0,3595	0,4158
PCR + IgM	Sensibilidad	0,6450	0,6950	0,9281	0,0471	0,1371	0,3434
	Especificidad	0,3974	0,6374	0,6235	0,3800	0,7900	0,4810
PCR + IgM/IgG	Sensibilidad	0,1548	0,4648	0,3331	0,3968	0,7568	0,5243
	Especificidad	0,5742	0,7242	0,7929	0,0927	0,1027	0,9026
Ns1	Sensibilidad	0,0969	0,3669	0,2641	0,0736	0,2636	0,2792
	Especificidad	0,3620	0,5020	0,7211	0,0366	0,1466	0,2495
Ns1 + IgM	Sensibilidad	0,1150	0,2350	0,4893	0,0557	0,0557	1,0000
	Especificidad	0,1459	0,5059	0,2884	0,0120	0,4220	0,0284
Ns1 + IgG	Sensibilidad	0,1360	0,4060	0,3350	0,0428	0,8928	0,0480
	Especificidad	0,0378	0,4978	0,0759	0,0160	0,0160	1,0000
Ns1 + IgM/IgG	Sensibilidad	0,8697	0,8897	0,9775	0,3766	0,3766	1,0000
	Especificidad	0,3658	0,7858	0,4655	0,1960	0,5460	0,3590
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	Sensibilidad	0,1390	0,1514	0,9179	0,1163	0,1265	0,9187
	Especificidad	0,2843	0,2933	0,9694	0,2924	0,2956	0,9892

Anexo A-13. Valores predictivos de los indicadores construidos considerando sensibilidad y especificidad estimada mediante el enfoque bayesiano

Prueba de referencia	Prevalencia dengue	Índice con signos y síntomas				Índice con signos y síntomas más hemograma			
		Patrón de oro		Patrón de oro imperfecto		Patrón de oro		Patrón de oro imperfecto	
		VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN
PCR	0,01	0,0364	0,9928	0,0214	0,9918	0,0421	0,9936	0,0236	0,9924

	0,05	0,1644	0,9637	0,1025	0,9588	0,1863	0,9673	0,1119	0,9614
	0,10	0,2935	0,9264	0,1942	0,9167	0,3259	0,9334	0,2101	0,9219
	0,15	0,3975	0,8879	0,2768	0,8739	0,4343	0,8982	0,2969	0,8814
	0,20	0,4831	0,8483	0,3516	0,8303	0,5210	0,8617	0,3743	0,8398
	0,25	0,5548	0,8075	0,4196	0,7859	0,5919	0,8237	0,4437	0,7973
	0,30	0,6157	0,7654	0,4817	0,7406	0,6509	0,7842	0,5063	0,7536
	0,35	0,6681	0,7220	0,5387	0,6944	0,7008	0,7431	0,5631	0,7089
	0,40	0,7137	0,6771	0,5911	0,6473	0,7436	0,7002	0,6147	0,6629
	0,45	0,7536	0,6309	0,6396	0,5992	0,7807	0,6556	0,6619	0,6157
	0,50	0,7890	0,5830	0,6844	0,5502	0,8131	0,6090	0,7053	0,5673
	0,55	0,8205	0,5336	0,7261	0,5002	0,8417	0,5603	0,7452	0,5175
	0,60	0,8487	0,4825	0,7649	0,4492	0,8671	0,5094	0,7821	0,4664
	0,65	0,8741	0,4295	0,8011	0,3971	0,8899	0,4561	0,8163	0,4138
	0,70	0,8972	0,3747	0,8350	0,3440	0,9103	0,4003	0,8481	0,3597
	0,75	0,9181	0,3179	0,8668	0,2897	0,9288	0,3417	0,8777	0,3041
	0,80	0,9373	0,2590	0,8966	0,2342	0,9457	0,2802	0,9054	0,2468
	0,85	0,9549	0,1979	0,9248	0,1776	0,9610	0,2156	0,9313	0,1879
	0,90	0,9711	0,1345	0,9513	0,1197	0,9751	0,1475	0,9556	0,1271
	0,95	0,9861	0,0685	0,9763	0,0605	0,9880	0,0758	0,9785	0,0645
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + Ns1	0,01	0,0238	0,9916	0,0095	0,9899	0,0357	0,9931	0,0140	0,9909
	0,05	0,1125	0,9577	0,0477	0,9495	0,1619	0,9649	0,0690	0,9545
	0,10	0,2111	0,9146	0,0956	0,8990	0,2897	0,9288	0,1353	0,9085
	0,15	0,2983	0,8709	0,1438	0,8486	0,3931	0,8914	0,1990	0,8621
	0,20	0,3759	0,8265	0,1922	0,7983	0,4785	0,8528	0,2604	0,8152
	0,25	0,4454	0,7813	0,2408	0,7480	0,5502	0,8129	0,3194	0,7679
	0,30	0,5080	0,7353	0,2897	0,6977	0,6113	0,7717	0,3764	0,7202
	0,35	0,5647	0,6886	0,3388	0,6475	0,6640	0,7290	0,4313	0,6720
	0,40	0,6163	0,6410	0,3881	0,5974	0,7099	0,6848	0,4842	0,6233
	0,45	0,6634	0,5927	0,4377	0,5473	0,7502	0,6390	0,5353	0,5741
	0,50	0,7066	0,5435	0,4876	0,4973	0,7859	0,5916	0,5847	0,5245
	0,55	0,7465	0,4934	0,5377	0,4473	0,8177	0,5423	0,6325	0,4744
	0,60	0,7832	0,4425	0,5880	0,3974	0,8463	0,4912	0,6787	0,4237
	0,65	0,8173	0,3906	0,6386	0,3475	0,8720	0,4382	0,7234	0,3726
	0,70	0,8490	0,3378	0,6895	0,2977	0,8954	0,3830	0,7667	0,3210
	0,75	0,8784	0,2841	0,7406	0,2480	0,9167	0,3256	0,8086	0,2688
	0,80	0,9060	0,2294	0,7919	0,1983	0,9362	0,2658	0,8492	0,2161
	0,85	0,9317	0,1736	0,8436	0,1486	0,9541	0,2036	0,8886	0,1629
	0,90	0,9559	0,1168	0,8954	0,0990	0,9706	0,1386	0,9269	0,1092
	0,95	0,9786	0,0590	0,9476	0,0495	0,9859	0,0708	0,9640	0,0549
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000

PCR + IgG	0,01	0,0472	0,9943	0,0137	0,9919	0,0454	0,9943	0,0143	0,9921
	0,05	0,2050	0,9708	0,0674	0,9592	0,1987	0,9709	0,0703	0,9601
	0,10	0,3525	0,9404	0,1323	0,9176	0,3436	0,9404	0,1377	0,9194
	0,15	0,4637	0,9085	0,1950	0,8752	0,4540	0,9086	0,2022	0,8778
	0,20	0,5505	0,8752	0,2555	0,8319	0,5409	0,8753	0,2642	0,8352
	0,25	0,6202	0,8402	0,3139	0,7878	0,6110	0,8403	0,3238	0,7917
	0,30	0,6774	0,8035	0,3704	0,7428	0,6688	0,8037	0,3811	0,7473
	0,35	0,7251	0,7650	0,4250	0,6968	0,7173	0,7651	0,4362	0,7018
	0,40	0,7656	0,7244	0,4778	0,6499	0,7585	0,7246	0,4892	0,6553
	0,45	0,8003	0,6817	0,5290	0,6020	0,7940	0,6819	0,5403	0,6077
	0,50	0,8305	0,6367	0,5785	0,5531	0,8249	0,6369	0,5896	0,5589
	0,55	0,8569	0,5891	0,6265	0,5031	0,8521	0,5894	0,6371	0,5090
	0,60	0,8802	0,5388	0,6731	0,4521	0,8761	0,5391	0,6830	0,4579
	0,65	0,9010	0,4855	0,7182	0,3999	0,8974	0,4857	0,7274	0,4056
	0,70	0,9196	0,4289	0,7621	0,3466	0,9166	0,4292	0,7702	0,3520
	0,75	0,9363	0,3688	0,8046	0,2920	0,9339	0,3690	0,8117	0,2970
	0,80	0,9514	0,3047	0,8459	0,2363	0,9496	0,3049	0,8518	0,2406
	0,85	0,9652	0,2362	0,8861	0,1792	0,9639	0,2364	0,8906	0,1828
	0,90	0,9778	0,1630	0,9251	0,1209	0,9770	0,1631	0,9282	0,1234
	0,95	0,9894	0,0844	0,9631	0,0612	0,9890	0,0845	0,9647	0,0625
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM	0,01	0,0599	0,9957	0,0111	0,9906	0,9970	0,9970	0,0208	0,9954
	0,05	0,2491	0,9778	0,0553	0,9527	0,9844	0,9844	0,0997	0,9767
	0,10	0,4119	0,9542	0,1099	0,9052	0,9677	0,9677	0,1895	0,9520
	0,15	0,5266	0,9291	0,1640	0,8574	0,9497	0,9497	0,2708	0,9259
	0,20	0,6118	0,9025	0,2174	0,8093	0,9302	0,9302	0,3448	0,8981
	0,25	0,6775	0,8740	0,2703	0,7609	0,9090	0,9090	0,4123	0,8686
	0,30	0,7298	0,8437	0,3226	0,7122	0,8860	0,8860	0,4742	0,8372
	0,35	0,7724	0,8112	0,3744	0,6633	0,8608	0,8608	0,5312	0,8036
	0,40	0,8078	0,7763	0,4256	0,6141	0,8332	0,8332	0,5839	0,7678
	0,45	0,8376	0,7387	0,4763	0,5645	0,8027	0,8027	0,6326	0,7293
	0,50	0,8631	0,6982	0,5264	0,5147	0,7690	0,7690	0,6779	0,6879
	0,55	0,8851	0,6543	0,5760	0,4646	0,7315	0,7315	0,7201	0,6433
	0,60	0,9043	0,6066	0,6251	0,4142	0,6894	0,6894	0,7594	0,5950
	0,65	0,9213	0,5547	0,6736	0,3635	0,6419	0,6419	0,7963	0,5427
	0,70	0,9363	0,4978	0,7217	0,3125	0,5879	0,5879	0,8308	0,4857
	0,75	0,9498	0,4354	0,7693	0,2612	0,5260	0,5260	0,8633	0,4235
	0,80	0,9618	0,3664	0,8164	0,2096	0,4542	0,4542	0,8938	0,3552
	0,85	0,9728	0,2899	0,8630	0,1577	0,3701	0,3701	0,9226	0,2800
	0,90	0,9827	0,2045	0,9091	0,1054	0,2700	0,2700	0,9499	0,1967
	0,95	0,9917	0,1085	0,9548	0,0529	0,1491	0,1491	0,9756	0,1039

	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM/IgG	0,01	0,0486	0,9944	0,0141	0,9920	0,0563	0,9954	0,0166	0,9932
	0,05	0,2104	0,9713	0,0695	0,9595	0,2373	0,9766	0,0808	0,9658
	0,10	0,3600	0,9412	0,1362	0,9182	0,3964	0,9518	0,1566	0,9304
	0,15	0,4718	0,9097	0,2003	0,8761	0,5106	0,9255	0,2277	0,8938
	0,20	0,5586	0,8768	0,2619	0,8331	0,5964	0,8977	0,2946	0,8559
	0,25	0,6279	0,8422	0,3212	0,7891	0,6634	0,8680	0,3577	0,8167
	0,30	0,6845	0,8058	0,3783	0,7443	0,7170	0,8365	0,4173	0,7761
	0,35	0,7316	0,7676	0,4332	0,6985	0,7610	0,8028	0,4736	0,7339
	0,40	0,7714	0,7274	0,4862	0,6517	0,7976	0,7668	0,5269	0,6902
	0,45	0,8055	0,6849	0,5374	0,6039	0,8287	0,7283	0,5775	0,6448
	0,50	0,8350	0,6401	0,5867	0,5551	0,8553	0,6868	0,6256	0,5976
	0,55	0,8608	0,5927	0,6344	0,5051	0,8784	0,6421	0,6713	0,5486
	0,60	0,8836	0,5425	0,6805	0,4540	0,8987	0,5938	0,7148	0,4975
	0,65	0,9038	0,4892	0,7250	0,4018	0,9165	0,5414	0,7563	0,4444
	0,70	0,9219	0,4326	0,7681	0,3484	0,9324	0,4845	0,7959	0,3889
	0,75	0,9382	0,3722	0,8098	0,2937	0,9466	0,4223	0,8337	0,3311
	0,80	0,9529	0,3078	0,8503	0,2377	0,9594	0,3541	0,8698	0,2708
	0,85	0,9663	0,2389	0,8894	0,1804	0,9710	0,2790	0,9045	0,2077
	0,90	0,9785	0,1650	0,9274	0,1217	0,9816	0,1959	0,9376	0,1416
	0,95	0,9897	0,0856	0,9643	0,0616	0,9912	0,1035	0,9695	0,0725
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1	0,01	0,0310	0,9923	0,0092	0,9898	0,9934	0,9934	0,0116	0,9904
	0,05	0,1430	0,9611	0,0463	0,9491	0,9665	0,9665	0,0576	0,9521
	0,10	0,2604	0,9213	0,0930	0,8983	0,9318	0,9318	0,1143	0,9041
	0,15	0,3587	0,8805	0,1400	0,8476	0,8958	0,8958	0,1701	0,8558
	0,20	0,4421	0,8388	0,1874	0,7970	0,8585	0,8585	0,2250	0,8073
	0,25	0,5137	0,7960	0,2352	0,7465	0,8198	0,8198	0,2791	0,7585
	0,30	0,5760	0,7522	0,2833	0,6961	0,7797	0,7797	0,3324	0,7096
	0,35	0,6305	0,7072	0,3319	0,6458	0,7380	0,7380	0,3848	0,6604
	0,40	0,6788	0,6611	0,3808	0,5956	0,6947	0,6947	0,4364	0,6110
	0,45	0,7217	0,6139	0,4301	0,5454	0,6496	0,6496	0,4873	0,5614
	0,50	0,7601	0,5653	0,4798	0,4954	0,6027	0,6027	0,5374	0,5115
	0,55	0,7948	0,5155	0,5299	0,4454	0,5538	0,5538	0,5867	0,4614
	0,60	0,8262	0,4644	0,5805	0,3956	0,5028	0,5028	0,6354	0,4111
	0,65	0,8548	0,4119	0,6314	0,3458	0,4496	0,4496	0,6833	0,3605
	0,70	0,8809	0,3579	0,6828	0,2961	0,3940	0,3940	0,7305	0,3098
	0,75	0,9048	0,3024	0,7346	0,2466	0,3358	0,3358	0,7770	0,2587
	0,80	0,9269	0,2454	0,7868	0,1971	0,2750	0,2750	0,8229	0,2075
	0,85	0,9473	0,1867	0,8394	0,1477	0,2112	0,2112	0,8681	0,1560
	0,90	0,9661	0,1263	0,8925	0,0984	0,1442	0,1442	0,9127	0,1042

	0,95	0,9837	0,0641	0,9460	0,0491	0,0739	0,0739	0,9567	0,0522
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgM	0,01	0,0455	0,9939	0,0142	0,9913	0,0546	0,9955	0,0175	0,9925
	0,05	0,1988	0,9692	0,0699	0,9562	0,2314	0,9769	0,0851	0,9622
	0,10	0,3438	0,9371	0,1370	0,9117	0,3885	0,9525	0,1641	0,9234
	0,15	0,4541	0,9037	0,2014	0,8667	0,5023	0,9266	0,2376	0,8836
	0,20	0,5410	0,8688	0,2632	0,8211	0,5884	0,8991	0,3063	0,8428
	0,25	0,6111	0,8324	0,3226	0,7749	0,6559	0,8699	0,3706	0,8008
	0,30	0,6689	0,7943	0,3798	0,7281	0,7102	0,8387	0,4309	0,7577
	0,35	0,7174	0,7545	0,4348	0,6807	0,7549	0,8054	0,4875	0,7133
	0,40	0,7586	0,7129	0,4878	0,6326	0,7922	0,7697	0,5408	0,6678
	0,45	0,7941	0,6692	0,5390	0,5838	0,8239	0,7314	0,5910	0,6209
	0,50	0,8250	0,6234	0,5883	0,5344	0,8512	0,6903	0,6385	0,5726
	0,55	0,8521	0,5752	0,6359	0,4843	0,8748	0,6458	0,6834	0,5230
	0,60	0,8761	0,5246	0,6818	0,4335	0,8956	0,5977	0,7260	0,4718
	0,65	0,8975	0,4712	0,7263	0,3820	0,9139	0,5454	0,7664	0,4191
	0,70	0,9167	0,4150	0,7693	0,3297	0,9303	0,4885	0,8047	0,3648
	0,75	0,9340	0,3555	0,8108	0,2767	0,9449	0,4262	0,8412	0,3087
	0,80	0,9496	0,2927	0,8511	0,2230	0,9581	0,3578	0,8760	0,2509
	0,85	0,9639	0,2261	0,8901	0,1684	0,9701	0,2823	0,9092	0,1912
	0,90	0,9770	0,1553	0,9278	0,1131	0,9809	0,1985	0,9408	0,1296
	0,95	0,9890	0,0801	0,9645	0,0570	0,9909	0,1050	0,9711	0,0659
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgG	0,01	0,0470	0,9941	0,0192	0,9926	0,0435	0,9941	0,0189	0,9926
	0,05	0,2044	0,9701	0,0927	0,9627	0,1914	0,9702	0,0913	0,9627
	0,10	0,3517	0,9388	0,1773	0,9243	0,3332	0,9391	0,1751	0,9244
	0,15	0,4628	0,9062	0,2551	0,8850	0,4425	0,9066	0,2521	0,8850
	0,20	0,5496	0,8721	0,3266	0,8445	0,5293	0,8726	0,3232	0,8445
	0,25	0,6194	0,8365	0,3927	0,8029	0,5999	0,8371	0,3890	0,8029
	0,30	0,6766	0,7992	0,4540	0,7600	0,6584	0,7998	0,4501	0,7601
	0,35	0,7244	0,7600	0,5109	0,7160	0,7078	0,7608	0,5070	0,7161
	0,40	0,7649	0,7190	0,5640	0,6706	0,7499	0,7198	0,5601	0,6707
	0,45	0,7998	0,6758	0,6135	0,6239	0,7863	0,6767	0,6098	0,6240
	0,50	0,8300	0,6304	0,6599	0,5758	0,8181	0,6313	0,6564	0,5759
	0,55	0,8565	0,5825	0,7034	0,5262	0,8461	0,5835	0,7001	0,5263
	0,60	0,8798	0,5320	0,7443	0,4751	0,8709	0,5331	0,7413	0,4752
	0,65	0,9007	0,4787	0,7828	0,4223	0,8931	0,4797	0,7801	0,4224
	0,70	0,9193	0,4223	0,8191	0,3678	0,9130	0,4233	0,8167	0,3679
	0,75	0,9361	0,3624	0,8534	0,3115	0,9310	0,3634	0,8514	0,3116
	0,80	0,9513	0,2989	0,8859	0,2534	0,9473	0,2998	0,8843	0,2534
	0,85	0,9651	0,2313	0,9166	0,1933	0,9622	0,2321	0,9154	0,1933

	0,90	0,9777	0,1593	0,9458	0,1311	0,9759	0,1599	0,9450	0,1311
	0,95	0,9893	0,0824	0,9736	0,0667	0,9884	0,0827	0,9732	0,0667
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgM/IgG	0,01	0,0396	0,9933	0,0132	0,9911	0,0490	0,9947	0,0170	0,9924
	0,05	0,1768	0,9659	0,0653	0,9553	0,2117	0,9732	0,0829	0,9618
	0,10	0,3120	0,9307	0,1285	0,9100	0,3618	0,9451	0,1602	0,9227
	0,15	0,4187	0,8942	0,1898	0,8643	0,4738	0,9155	0,2326	0,8826
	0,20	0,5051	0,8564	0,2492	0,8180	0,5605	0,8844	0,3003	0,8414
	0,25	0,5764	0,8173	0,3068	0,7712	0,6297	0,8516	0,3640	0,7992
	0,30	0,6363	0,7768	0,3626	0,7239	0,6862	0,8169	0,4239	0,7558
	0,35	0,6873	0,7347	0,4168	0,6760	0,7331	0,7803	0,4804	0,7113
	0,40	0,7313	0,6911	0,4695	0,6276	0,7728	0,7415	0,5337	0,6656
	0,45	0,7696	0,6458	0,5206	0,5786	0,8067	0,7004	0,5842	0,6185
	0,50	0,8032	0,5986	0,5704	0,5291	0,8361	0,6566	0,6320	0,5702
	0,55	0,8330	0,5496	0,6187	0,4790	0,8618	0,6101	0,6773	0,5205
	0,60	0,8596	0,4986	0,6657	0,4282	0,8844	0,5604	0,7203	0,4693
	0,65	0,8835	0,4454	0,7114	0,3769	0,9045	0,5073	0,7613	0,4167
	0,70	0,9050	0,3900	0,7559	0,3250	0,9225	0,4504	0,8003	0,3625
	0,75	0,9245	0,3321	0,7993	0,2725	0,9387	0,3893	0,8374	0,3066
	0,80	0,9423	0,2716	0,8415	0,2193	0,9533	0,3235	0,8729	0,2491
	0,85	0,9586	0,2084	0,8827	0,1655	0,9666	0,2523	0,9068	0,1897
	0,90	0,9735	0,1422	0,9228	0,1110	0,9787	0,1753	0,9392	0,1285
	0,95	0,9873	0,0728	0,9619	0,0558	0,9898	0,0915	0,9703	0,0653
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	0,01	0,0382	0,9926	0,0093	0,9898	0,0341	0,9925	0,0116	0,9905
	0,05	0,1713	0,9626	0,0468	0,9489	0,1554	0,9621	0,0577	0,9524
	0,10	0,3038	0,9241	0,0940	0,8979	0,2797	0,9233	0,1145	0,9046
	0,15	0,4094	0,8846	0,1414	0,8471	0,3815	0,8835	0,1704	0,8566
	0,20	0,4955	0,8440	0,1892	0,7963	0,4663	0,8425	0,2254	0,8083
	0,25	0,5670	0,8023	0,2373	0,7457	0,5381	0,8005	0,2795	0,7597
	0,30	0,6273	0,7594	0,2858	0,6952	0,5997	0,7574	0,3328	0,7109
	0,35	0,6790	0,7153	0,3345	0,6448	0,6530	0,7130	0,3852	0,6619
	0,40	0,7236	0,6699	0,3836	0,5945	0,6997	0,6674	0,4369	0,6125
	0,45	0,7627	0,6231	0,4331	0,5444	0,7409	0,6205	0,4878	0,5630
	0,50	0,7971	0,5750	0,4828	0,4943	0,7775	0,5722	0,5378	0,5131
	0,55	0,8276	0,5254	0,5329	0,4444	0,8103	0,5226	0,5872	0,4630
	0,60	0,8549	0,4742	0,5834	0,3945	0,8398	0,4714	0,6358	0,4127
	0,65	0,8794	0,4215	0,6342	0,3448	0,8665	0,4187	0,6837	0,3620
	0,70	0,9016	0,3670	0,6854	0,2952	0,8908	0,3644	0,7309	0,3111
	0,75	0,9218	0,3108	0,7369	0,2458	0,9129	0,3084	0,7774	0,2600
	0,80	0,9402	0,2527	0,7888	0,1964	0,9332	0,2506	0,8232	0,2085

	0,85	0,9570	0,1927	0,8410	0,1471	0,9519	0,1910	0,8683	0,1568
	0,90	0,9725	0,1307	0,8936	0,0980	0,9692	0,1294	0,9128	0,1048
	0,95	0,9868	0,0665	0,9466	0,0489	0,9852	0,0658	0,9567	0,0526
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000

Anexo A-14. Valores predictivos del indicador construido y algoritmos de diagnóstico basados en signos y síntomas y asumiendo un patrón de oro imperfecto

Prueba de referencia	Prevalencia dengue	Índice signos y síntomas		Algoritmo A12D		Algoritmo A12C	
		VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN
PCR	0,01	0,0282	0,9923	0,0181	0,9928	0,0429	0,9924
	0,05	0,1313	0,9610	0,0878	0,9634	0,1894	0,9616
	0,10	0,2419	0,9211	0,1689	0,9258	0,3304	0,9223
	0,15	0,3364	0,8802	0,2440	0,8871	0,4393	0,8820
	0,20	0,4179	0,8383	0,3138	0,8473	0,5261	0,8407
	0,25	0,4891	0,7955	0,3788	0,8062	0,5968	0,7983
	0,30	0,5518	0,7515	0,4394	0,7639	0,6555	0,7548
	0,35	0,6073	0,7065	0,4962	0,7203	0,7051	0,7101
	0,40	0,6569	0,6604	0,5494	0,6753	0,7475	0,6643
	0,45	0,7015	0,6131	0,5995	0,6289	0,7841	0,6172
	0,50	0,7418	0,5645	0,6465	0,5810	0,8162	0,5688
	0,55	0,7783	0,5147	0,6909	0,5315	0,8444	0,5191
	0,60	0,8116	0,4636	0,7329	0,4804	0,8694	0,4679
	0,65	0,8421	0,4111	0,7726	0,4275	0,8918	0,4153
	0,70	0,8702	0,3571	0,8102	0,3728	0,9120	0,3612
	0,75	0,8960	0,3017	0,8459	0,3161	0,9302	0,3054
	0,80	0,9199	0,2448	0,8798	0,2574	0,9467	0,2480
	0,85	0,9421	0,1862	0,9120	0,1966	0,9618	0,1888
	0,90	0,9628	0,1259	0,9427	0,1335	0,9756	0,1278
	0,95	1,0000	0,0000	0,9720	0,0680	0,9883	0,0649
	1,00	0,0153	0,9908	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + Ns1	0,01	0,0751	0,9540	0,0093	0,9897	0,0170	0,9908
	0,05	0,1464	0,9076	0,0468	0,9486	0,0829	0,9539
	0,10	0,2140	0,8609	0,0939	0,8974	0,1602	0,9074
	0,15	0,2784	0,8137	0,1413	0,8463	0,2325	0,8605
	0,20	0,3397	0,7661	0,1890	0,7954	0,3003	0,8132
	0,25	0,3981	0,7181	0,2371	0,7446	0,3640	0,7655
	0,30	0,4539	0,6697	0,2855	0,6940	0,4239	0,7175
	0,35	0,5071	0,6209	0,3342	0,6435	0,4804	0,6690

	0,40	0,5580	0,5716	0,3833	0,5932	0,5337	0,6201
	0,45	0,6068	0,5219	0,4327	0,5430	0,5841	0,5708
	0,50	0,6535	0,4718	0,4824	0,4929	0,6319	0,5211
	0,55	0,6983	0,4212	0,5326	0,4430	0,6772	0,4710
	0,60	0,7413	0,3702	0,5830	0,3932	0,7203	0,4205
	0,65	0,7827	0,3188	0,6339	0,3436	0,7612	0,3695
	0,70	0,8224	0,2668	0,6850	0,2941	0,8002	0,3181
	0,75	0,8606	0,2144	0,7366	0,2447	0,8374	0,2662
	0,80	0,8974	0,1615	0,7885	0,1955	0,8729	0,2139
	0,85	0,9328	0,1082	0,8408	0,1464	0,9068	0,1611
	0,90	0,9670	0,0543	0,8935	0,0975	0,9392	0,1079
	0,95	1,0000	0,0000	0,9466	0,0487	0,9703	0,0542
	1,00	0,0194	0,9930	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgG	0,01	0,0934	0,9648	0,0113	0,9909	0,0195	0,9930
	0,05	0,1787	0,9285	0,0562	0,9543	0,0939	0,9644
	0,10	0,2568	0,8910	0,1116	0,9082	0,1795	0,9277
	0,15	0,3286	0,8522	0,1663	0,8617	0,2579	0,8898
	0,20	0,3949	0,8122	0,2204	0,8148	0,3299	0,8507
	0,25	0,4563	0,7709	0,2737	0,7674	0,3963	0,8104
	0,30	0,5132	0,7281	0,3264	0,7196	0,4577	0,7688
	0,35	0,5662	0,6838	0,3784	0,6713	0,5147	0,7257
	0,40	0,6157	0,6380	0,4298	0,6226	0,5676	0,6812
	0,45	0,6619	0,5905	0,4805	0,5734	0,6171	0,6352
	0,50	0,7053	0,5412	0,5306	0,5237	0,6632	0,5876
	0,55	0,7460	0,4901	0,5802	0,4736	0,7065	0,5383
	0,60	0,7843	0,4371	0,6291	0,4230	0,7471	0,4871
	0,65	0,8204	0,3819	0,6774	0,3719	0,7853	0,4341
	0,70	0,8545	0,3246	0,7251	0,3203	0,8213	0,3791
	0,75	0,8868	0,2650	0,7723	0,2682	0,8552	0,3220
	0,80	0,9173	0,2028	0,8189	0,2156	0,8874	0,2626
	0,85	0,9463	0,1381	0,8650	0,1625	0,9178	0,2009
	0,90	0,9738	0,0705	0,9105	0,1089	0,9466	0,1367
	0,95	1,0000	0,0000	0,9555	0,0547	0,9740	0,0698
	1,00	0,0242	0,9946	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM	0,01	0,1144	0,9724	0,0143	0,9929	0,0213	0,9942
	0,05	0,2143	0,9435	0,0704	0,9639	0,1020	0,9704
	0,10	0,3023	0,9132	0,1378	0,9268	0,1933	0,9394
	0,15	0,3803	0,8813	0,2025	0,8886	0,2757	0,9071
	0,20	0,4500	0,8478	0,2646	0,8492	0,3503	0,8733
	0,25	0,5127	0,8125	0,3241	0,8085	0,4183	0,8379
	0,30	0,5693	0,7752	0,3814	0,7666	0,4804	0,8008

	0,35	0,6207	0,7358	0,4365	0,7233	0,5374	0,7619
	0,40	0,6676	0,6941	0,4896	0,6786	0,5898	0,7210
	0,45	0,7105	0,6499	0,5407	0,6324	0,6383	0,6780
	0,50	0,7500	0,6030	0,5900	0,5846	0,6833	0,6327
	0,55	0,7864	0,5531	0,6375	0,5352	0,7250	0,5850
	0,60	0,8201	0,4999	0,6834	0,4841	0,7639	0,5346
	0,65	0,8514	0,4431	0,7277	0,4311	0,8002	0,4812
	0,70	0,8804	0,3823	0,7705	0,3762	0,8343	0,4247
	0,75	0,9076	0,3170	0,8119	0,3193	0,8662	0,3648
	0,80	0,9329	0,2468	0,8520	0,2603	0,8961	0,3010
	0,85	0,9567	0,1710	0,8908	0,1989	0,9244	0,2331
	0,90	0,9790	0,0890	0,9283	0,1352	0,9510	0,1607
	0,95	1,0000	0,0000	0,9647	0,0690	0,9762	0,0831
	1,00	0,0196	0,9931	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM/IgG	0,01	0,0943	0,9650	0,0114	0,9909	0,0188	0,9928
	0,05	0,1802	0,9288	0,0565	0,9545	0,0908	0,9634
	0,10	0,2587	0,8915	0,1123	0,9086	0,1741	0,9258
	0,15	0,3309	0,8529	0,1672	0,8623	0,2509	0,8871
	0,20	0,3973	0,8130	0,2215	0,8155	0,3217	0,8472
	0,25	0,4588	0,7718	0,2750	0,7683	0,3874	0,8062
	0,30	0,5158	0,7291	0,3278	0,7206	0,4485	0,7639
	0,35	0,5687	0,6849	0,3800	0,6724	0,5054	0,7203
	0,40	0,6181	0,6392	0,4314	0,6237	0,5585	0,6753
	0,45	0,6642	0,5917	0,4822	0,5746	0,6082	0,6289
	0,50	0,7074	0,5425	0,5323	0,5250	0,6549	0,5810
	0,55	0,7479	0,4914	0,5818	0,4748	0,6987	0,5315
	0,60	0,7860	0,4383	0,6306	0,4242	0,7400	0,4803
	0,65	0,8219	0,3831	0,6788	0,3731	0,7790	0,4275
	0,70	0,8558	0,3257	0,7264	0,3214	0,8158	0,3727
	0,75	0,8878	0,2660	0,7735	0,2692	0,8506	0,3161
	0,80	0,9181	0,2037	0,8199	0,2165	0,8836	0,2574
	0,85	0,9468	0,1387	0,8658	0,1632	0,9149	0,1966
	0,90	0,9741	0,0709	0,9111	0,1094	0,9447	0,1335
	0,95	1,0000	0,0000	0,9558	0,0550	0,9730	0,0680
	1,00	0,0153	0,9909	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1	0,01	0,0749	0,9544	0,0087	0,9894	0,0152	0,9906
	0,05	0,1461	0,9084	0,0438	0,9473	0,0743	0,9531
	0,10	0,2136	0,8619	0,0881	0,8949	0,1449	0,9059
	0,15	0,2779	0,8151	0,1331	0,8427	0,2121	0,8584
	0,20	0,3391	0,7677	0,1786	0,7909	0,2761	0,8106
	0,25	0,3975	0,7200	0,2248	0,7394	0,3371	0,7625

	0,30	0,4532	0,6717	0,2716	0,6881	0,3954	0,7140
	0,35	0,5065	0,6230	0,3190	0,6372	0,4510	0,6653
	0,40	0,5574	0,5739	0,3671	0,5865	0,5042	0,6162
	0,45	0,6062	0,5242	0,4158	0,5361	0,5552	0,5667
	0,50	0,6529	0,4741	0,4652	0,4860	0,6041	0,5169
	0,55	0,6978	0,4235	0,5153	0,4362	0,6509	0,4668
	0,60	0,7408	0,3724	0,5661	0,3866	0,6959	0,4164
	0,65	0,7822	0,3208	0,6177	0,3374	0,7391	0,3656
	0,70	0,8220	0,2686	0,6699	0,2884	0,7807	0,3144
	0,75	0,8603	0,2160	0,7230	0,2397	0,8207	0,2629
	0,80	0,8971	0,1628	0,7768	0,1912	0,8592	0,2111
	0,85	0,9327	0,1091	0,8314	0,1430	0,8963	0,1589
	0,90	0,9669	0,0548	0,8867	0,0951	0,9321	0,1063
	0,95	1,0000	0,0000	0,9429	0,0474	0,9667	0,0533
	1,00	0,0234	0,9928	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
	0,05	0,1110	0,9635	0,0517	0,9508	0,0963	0,9596
	0,10	0,2086	0,9259	0,1032	0,9015	0,1837	0,9184
	0,15	0,2951	0,8873	0,1545	0,8522	0,2633	0,8763
	0,20	0,3723	0,8474	0,2057	0,8027	0,3362	0,8333
	0,25	0,4416	0,8064	0,2567	0,7532	0,4031	0,7895
	0,30	0,5042	0,7642	0,3074	0,7036	0,4647	0,7447
	0,35	0,5609	0,7206	0,3580	0,6539	0,5217	0,6989
	0,40	0,6127	0,6757	0,4085	0,6041	0,5746	0,6522
	0,45	0,6600	0,6293	0,4587	0,5542	0,6237	0,6044
	0,50	0,7035	0,5814	0,5088	0,5043	0,6695	0,5556
	0,55	0,7436	0,5319	0,5587	0,4542	0,7123	0,5056
	0,60	0,7806	0,4807	0,6084	0,4041	0,7524	0,4546
	0,65	0,8150	0,4278	0,6580	0,3539	0,7900	0,4023
	0,70	0,8470	0,3731	0,7073	0,3036	0,8254	0,3489
	0,75	0,8768	0,3164	0,7565	0,2532	0,8587	0,2941
	0,80	0,9047	0,2577	0,8056	0,2027	0,8901	0,2381
	0,85	0,9308	0,1968	0,8544	0,1522	0,9199	0,1807
	0,90	0,9553	0,1337	0,9031	0,1015	0,9480	0,1220
	0,95	0,9783	0,0681	0,9516	0,0508	0,9747	0,0617
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgG	0,01	0,0271	0,9933	0,0134	0,9916	0,0270	0,9931
	0,05	0,1268	0,9660	0,0662	0,9578	0,1261	0,9651
	0,10	0,2346	0,9309	0,1302	0,9150	0,2336	0,9292
	0,15	0,3274	0,8946	0,1921	0,8714	0,3261	0,8920
	0,20	0,4081	0,8569	0,2520	0,8271	0,4067	0,8536
	0,25	0,4790	0,8179	0,3099	0,7820	0,4776	0,8138

	0,30	0,5417	0,7775	0,3661	0,7361	0,5403	0,7727
	0,35	0,5976	0,7355	0,4205	0,6895	0,5962	0,7302
	0,40	0,6477	0,6919	0,4732	0,6420	0,6464	0,6861
	0,45	0,6930	0,6467	0,5244	0,5937	0,6917	0,6404
	0,50	0,7339	0,5996	0,5740	0,5445	0,7328	0,5930
	0,55	0,7712	0,5506	0,6222	0,4945	0,7702	0,5439
	0,60	0,8054	0,4996	0,6690	0,4435	0,8044	0,4928
	0,65	0,8367	0,4464	0,7145	0,3916	0,8359	0,4397
	0,70	0,8655	0,3909	0,7587	0,3388	0,8648	0,3844
	0,75	0,8922	0,3330	0,8017	0,2850	0,8916	0,3269
	0,80	0,9169	0,2724	0,8435	0,2301	0,9165	0,2670
	0,85	0,9399	0,2090	0,8842	0,1742	0,9395	0,2046
	0,90	0,9613	0,1426	0,9238	0,1173	0,9611	0,1394
	0,95	0,9813	0,0731	0,9624	0,0592	0,9812	0,0712
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgM/IgG	0,01	0,0204	0,9922	0,0099	0,9900	0,0197	0,9919
	0,05	0,0980	0,9607	0,0496	0,9498	0,0950	0,9594
	0,10	0,1866	0,9206	0,0993	0,8996	0,1814	0,9180
	0,15	0,2671	0,8795	0,1490	0,8495	0,2603	0,8757
	0,20	0,3405	0,8374	0,1987	0,7993	0,3327	0,8326
	0,25	0,4077	0,7943	0,2485	0,7492	0,3993	0,7885
	0,30	0,4695	0,7503	0,2983	0,6991	0,4608	0,7436
	0,35	0,5265	0,7051	0,3482	0,6490	0,5178	0,6978
	0,40	0,5793	0,6588	0,3981	0,5990	0,5707	0,6509
	0,45	0,6282	0,6114	0,4480	0,5489	0,6200	0,6031
	0,50	0,6738	0,5628	0,4980	0,4989	0,6660	0,5542
	0,55	0,7162	0,5130	0,5480	0,4489	0,7090	0,5042
	0,60	0,7560	0,4619	0,5981	0,3990	0,7494	0,4532
	0,65	0,7932	0,4094	0,6482	0,3490	0,7874	0,4010
	0,70	0,8281	0,3556	0,6983	0,2991	0,8231	0,3476
	0,75	0,8610	0,3003	0,7485	0,2492	0,8568	0,2930
	0,80	0,8920	0,2435	0,7987	0,1993	0,8886	0,2371
	0,85	0,9213	0,1851	0,8490	0,1495	0,9187	0,1799
	0,90	0,9489	0,1252	0,8993	0,0996	0,9472	0,1214
	0,95	0,9751	0,0635	0,9496	0,0498	0,9743	0,0614
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	0,01	0,0113	0,9904	0,0147	0,9923	0,0171	0,9914
	0,05	0,0561	0,9519	0,0723	0,9614	0,0832	0,9567
	0,10	0,1114	0,9036	0,1413	0,9218	0,1608	0,9128
	0,15	0,1661	0,8551	0,2072	0,8813	0,2333	0,8683
	0,20	0,2201	0,8065	0,2702	0,8398	0,3012	0,8231

	0,25	0,2734	0,7576	0,3305	0,7972	0,3649	0,7773
	0,30	0,3260	0,7085	0,3883	0,7535	0,4249	0,7307
	0,35	0,3780	0,6593	0,4437	0,7087	0,4814	0,6836
	0,40	0,4294	0,6098	0,4968	0,6628	0,5347	0,6357
	0,45	0,4801	0,5601	0,5479	0,6156	0,5852	0,5871
	0,50	0,5302	0,5102	0,5970	0,5671	0,6329	0,5377
	0,55	0,5798	0,4602	0,6442	0,5174	0,6782	0,4876
	0,60	0,6287	0,4099	0,6896	0,4662	0,7211	0,4368
	0,65	0,6770	0,3594	0,7334	0,4137	0,7620	0,3851
	0,70	0,7248	0,3087	0,7756	0,3596	0,8009	0,3327
	0,75	0,7720	0,2578	0,8163	0,3040	0,8380	0,2794
	0,80	0,8187	0,2066	0,8556	0,2467	0,8734	0,2253
	0,85	0,8648	0,1553	0,8935	0,1878	0,9071	0,1703
	0,90	0,9104	0,1037	0,9302	0,1271	0,9395	0,1144
	0,95	0,9554	0,0520	0,9657	0,0645	0,9704	0,0577
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000

Anexo A-15. Valores predictivos del indicador construido y algoritmos de diagnóstico basados en signos y síntomas más hemograma, asumiendo un patrón de oro imperfecto

Prueba de referencia	Prevalencia dengue	Indice signos y síntomas más hemograma		Algoritmo A12DY		Algoritmo A12CY	
		VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN
PCR	0,01	0,0333	0,9930	0,0233	0,9933	0,0445	0,9924
	0,05	0,1523	0,9645	0,1106	0,9658	0,1953	0,9614
	0,10	0,2750	0,9279	0,2079	0,9305	0,3388	0,9219
	0,15	0,3760	0,8902	0,2942	0,8939	0,4487	0,8813
	0,20	0,4605	0,8513	0,3712	0,8561	0,5355	0,8398
	0,25	0,5323	0,8110	0,4405	0,8169	0,6059	0,7973
	0,30	0,5940	0,7695	0,5030	0,7763	0,6640	0,7536
	0,35	0,6477	0,7266	0,5598	0,7342	0,7129	0,7088
	0,40	0,6947	0,6822	0,6116	0,6904	0,7546	0,6629
	0,45	0,7364	0,6362	0,6590	0,6451	0,7905	0,6157
	0,50	0,7734	0,5886	0,7025	0,5979	0,8218	0,5672
	0,55	0,8067	0,5393	0,7427	0,5489	0,8493	0,5175
	0,60	0,8366	0,4882	0,7798	0,4978	0,8737	0,4663
	0,65	0,8638	0,4352	0,8143	0,4447	0,8955	0,4138
	0,70	0,8885	0,3801	0,8464	0,3892	0,9150	0,3597

	0,75	0,9110	0,3229	0,8763	0,3314	0,9326	0,3041
	0,80	0,9318	0,2635	0,9043	0,2710	0,9486	0,2468
	0,85	0,9508	0,2016	0,9305	0,2079	0,9631	0,1879
	0,90	0,9685	0,1372	0,9551	0,1418	0,9765	0,1271
	0,95	1,0000	0,0000	0,9782	0,0726	0,9887	0,0645
	1,00	0,0234	0,9922	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + Ns1	0,01	0,1112	0,9604	0,0110	0,9903	0,0160	0,9908
	0,05	0,2089	0,9200	0,0549	0,9515	0,0781	0,9536
	0,10	0,2955	0,8787	0,1093	0,9029	0,1517	0,9069
	0,15	0,3727	0,8364	0,1631	0,8542	0,2212	0,8599
	0,20	0,4421	0,7931	0,2164	0,8052	0,2870	0,8124
	0,25	0,5046	0,7489	0,2691	0,7561	0,3492	0,7646
	0,30	0,5614	0,7035	0,3212	0,7069	0,4083	0,7164
	0,35	0,6131	0,6572	0,3729	0,6575	0,4643	0,6679
	0,40	0,6604	0,6097	0,4240	0,6079	0,5177	0,6189
	0,45	0,7039	0,5610	0,4747	0,5582	0,5684	0,5696
	0,50	0,7439	0,5111	0,5248	0,5083	0,6168	0,5199
	0,55	0,7810	0,4600	0,5744	0,4582	0,6630	0,4698
	0,60	0,8153	0,4076	0,6236	0,4080	0,7072	0,4193
	0,65	0,8472	0,3539	0,6722	0,3576	0,7494	0,3683
	0,70	0,8770	0,2987	0,7204	0,3070	0,7898	0,3170
	0,75	0,9048	0,2421	0,7681	0,2563	0,8285	0,2652
	0,80	0,9309	0,1840	0,8154	0,2053	0,8656	0,2130
	0,85	0,9553	0,1243	0,8622	0,1543	0,9012	0,1604
	0,90	0,9783	0,0630	0,9086	0,1030	0,9354	0,1074
	0,95	1,0000	0,0000	0,9545	0,0516	0,9683	0,0539
	1,00	0,0191	0,9930	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgG	0,01	0,0921	0,9646	0,0134	0,9918	0,0205	0,9930
	0,05	0,1765	0,9282	0,0660	0,9589	0,0982	0,9648
	0,10	0,2539	0,8905	0,1299	0,9170	0,1869	0,9285
	0,15	0,3253	0,8517	0,1917	0,8744	0,2674	0,8910
	0,20	0,3913	0,8116	0,2514	0,8309	0,3408	0,8523
	0,25	0,4525	0,7701	0,3093	0,7865	0,4081	0,8124
	0,30	0,5094	0,7272	0,3654	0,7413	0,4699	0,7710
	0,35	0,5625	0,6829	0,4198	0,6952	0,5269	0,7283
	0,40	0,6121	0,6370	0,4725	0,6482	0,5796	0,6840
	0,45	0,6585	0,5894	0,5237	0,6002	0,6285	0,6382
	0,50	0,7021	0,5401	0,5733	0,5512	0,6741	0,5907
	0,55	0,7431	0,4890	0,6215	0,5012	0,7165	0,5414
	0,60	0,7817	0,4360	0,6684	0,4502	0,7562	0,4903
	0,65	0,8182	0,3809	0,7139	0,3981	0,7934	0,4373

		0,70	0,8526	0,3237	0,7582	0,3449	0,8283	0,3821
		0,75	0,8852	0,2641	0,8012	0,2905	0,8612	0,3248
		0,80	0,9162	0,2021	0,8431	0,2349	0,8922	0,2651
		0,85	0,9455	0,1376	0,8839	0,1781	0,9214	0,2030
		0,90	0,9734	0,0703	0,9236	0,1201	0,9490	0,1382
		0,95	1,0000	0,0000	0,9623	0,0607	0,9752	0,0706
		1,00	0,0285	0,9961	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM		0,01	0,1328	0,9798	0,0166	0,9935	0,0196	0,9941
		0,05	0,2443	0,9583	0,0811	0,9671	0,0945	0,9702
		0,10	0,3392	0,9354	0,1570	0,9330	0,1805	0,9391
		0,15	0,4210	0,9108	0,2283	0,8976	0,2591	0,9066
		0,20	0,4923	0,8846	0,2953	0,8609	0,3313	0,8727
		0,25	0,5549	0,8563	0,3585	0,8227	0,3978	0,8371
		0,30	0,6103	0,8259	0,4181	0,7831	0,4593	0,7999
		0,35	0,6598	0,7930	0,4744	0,7418	0,5162	0,7609
		0,40	0,7041	0,7574	0,5277	0,6989	0,5692	0,7199
		0,45	0,7442	0,7186	0,5783	0,6541	0,6185	0,6768
		0,50	0,7805	0,6763	0,6263	0,6074	0,6646	0,6315
		0,55	0,8136	0,6300	0,6720	0,5587	0,7078	0,5837
		0,60	0,8438	0,5790	0,7154	0,5077	0,7483	0,5332
		0,65	0,8716	0,5226	0,7569	0,4545	0,7864	0,4799
		0,70	0,8972	0,4599	0,7964	0,3987	0,8222	0,4234
		0,75	0,9209	0,3897	0,8341	0,3402	0,8560	0,3635
		0,80	0,9428	0,3107	0,8702	0,2789	0,8880	0,2999
		0,85	0,9632	0,2211	0,9047	0,2145	0,9182	0,2322
		0,90	0,9822	0,1185	0,9378	0,1467	0,9469	0,1599
		0,95	1,0000	0,0000	0,9696	0,0753	0,9741	0,0827
		1,00	0,0236	0,9944	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
PCR + IgM/IgG		0,01	0,1118	0,9716	0,0131	0,9918	0,0175	0,9926
		0,05	0,2099	0,9418	0,0649	0,9585	0,0848	0,9626
		0,10	0,2967	0,9107	0,1278	0,9162	0,1636	0,9243
		0,15	0,3741	0,8780	0,1888	0,8732	0,2370	0,8849
		0,20	0,4435	0,8437	0,2479	0,8294	0,3055	0,8444
		0,25	0,5061	0,8076	0,3053	0,7847	0,3697	0,8027
		0,30	0,5628	0,7697	0,3611	0,7393	0,4299	0,7599
		0,35	0,6145	0,7297	0,4152	0,6929	0,4865	0,7158
		0,40	0,6617	0,6874	0,4678	0,6457	0,5399	0,6704
		0,45	0,7051	0,6428	0,5190	0,5976	0,5901	0,6237
		0,50	0,7450	0,5955	0,5687	0,5486	0,6377	0,5756
		0,55	0,7820	0,5454	0,6171	0,4985	0,6826	0,5260
		0,60	0,8162	0,4921	0,6642	0,4475	0,7253	0,4748

		0,65	0,8480	0,4354	0,7100	0,3955	0,7657	0,4221
		0,70	0,8776	0,3749	0,7547	0,3424	0,8042	0,3676
		0,75	0,9053	0,3103	0,7982	0,2883	0,8408	0,3113
		0,80	0,9313	0,2410	0,8406	0,2330	0,8756	0,2532
		0,85	0,9556	0,1666	0,8820	0,1766	0,9089	0,1931
		0,90	0,9785	0,0865	0,9223	0,1190	0,9406	0,1310
		0,95	1,0000	0,0000	0,9616	0,0601	0,9710	0,0666
		1,00	0,0192	0,9917	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1		0,01	0,0926	0,9582	0,0097	0,9899	0,0149	0,9906
		0,05	0,1773	0,9157	0,0484	0,9495	0,0730	0,9530
		0,10	0,2550	0,8725	0,0970	0,8991	0,1426	0,9056
		0,15	0,3265	0,8285	0,1458	0,8487	0,2089	0,8580
		0,20	0,3926	0,7836	0,1947	0,7984	0,2723	0,8100
		0,25	0,4539	0,7380	0,2438	0,7481	0,3328	0,7618
		0,30	0,5108	0,6916	0,2930	0,6979	0,3907	0,7133
		0,35	0,5639	0,6443	0,3424	0,6477	0,4462	0,6644
		0,40	0,6134	0,5961	0,3920	0,5976	0,4994	0,6153
		0,45	0,6598	0,5470	0,4417	0,5475	0,5504	0,5658
		0,50	0,7033	0,4969	0,4916	0,4975	0,5994	0,5160
		0,55	0,7442	0,4460	0,5417	0,4475	0,6465	0,4659
		0,60	0,7827	0,3940	0,5920	0,3976	0,6918	0,4154
		0,65	0,8190	0,3410	0,6424	0,3477	0,7354	0,3647
		0,70	0,8533	0,2870	0,6929	0,2979	0,7774	0,3136
		0,75	0,8858	0,2319	0,7437	0,2481	0,8178	0,2622
		0,80	0,9166	0,1756	0,7946	0,1984	0,8568	0,2104
		0,85	0,9458	0,1183	0,8457	0,1487	0,8945	0,1583
		0,90	0,9736	0,0597	0,8970	0,0991	0,9309	0,1059
		0,95	1,0000	0,0000	0,9484	0,0495	0,9660	0,0531
		1,00	0,0293	0,9942	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
		0,05	0,1361	0,9707	0,0591	0,9535	0,1020	0,9601
		0,10	0,2495	0,9400	0,1170	0,9066	0,1934	0,9193
		0,15	0,3456	0,9080	0,1738	0,8594	0,2757	0,8777
		0,20	0,4280	0,8745	0,2297	0,8119	0,3504	0,8351
		0,25	0,4994	0,8394	0,2844	0,7640	0,4183	0,7916
		0,30	0,5619	0,8025	0,3382	0,7157	0,4804	0,7471
		0,35	0,6171	0,7639	0,3910	0,6671	0,5374	0,7016
		0,40	0,6661	0,7232	0,4429	0,6181	0,5899	0,6551
		0,45	0,7100	0,6804	0,4938	0,5687	0,6384	0,6075
		0,50	0,7495	0,6353	0,5439	0,5190	0,6833	0,5587
		0,55	0,7853	0,5877	0,5931	0,4689	0,7250	0,5088
		0,60	0,8178	0,5373	0,6414	0,4184	0,7639	0,4577

		0,65	0,8475	0,4840	0,6889	0,3675	0,8003	0,4054
		0,70	0,8747	0,4274	0,7356	0,3162	0,8343	0,3518
		0,75	0,8998	0,3673	0,7815	0,2645	0,8662	0,2968
		0,80	0,9229	0,3034	0,8267	0,2124	0,8962	0,2404
		0,85	0,9443	0,2351	0,8711	0,1599	0,9244	0,1826
		0,90	0,9642	0,1622	0,9148	0,1070	0,9510	0,1233
		0,95	0,9827	0,0840	0,9577	0,0537	0,9762	0,0625
		1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgG		0,01	0,0260	0,9933	0,0158	0,9921	0,0299	0,9932
		0,05	0,1221	0,9660	0,0771	0,9603	0,1382	0,9654
		0,10	0,2270	0,9309	0,1500	0,9196	0,2529	0,9296
		0,15	0,3181	0,8945	0,2189	0,8781	0,3497	0,8927
		0,20	0,3978	0,8568	0,2842	0,8357	0,4324	0,8544
		0,25	0,4684	0,8178	0,3462	0,7923	0,5039	0,8149
		0,30	0,5311	0,7774	0,4050	0,7479	0,5663	0,7740
		0,35	0,5873	0,7354	0,4610	0,7025	0,6213	0,7316
		0,40	0,6379	0,6918	0,5143	0,6561	0,6701	0,6876
		0,45	0,6838	0,6465	0,5651	0,6085	0,7137	0,6421
		0,50	0,7255	0,5994	0,6136	0,5598	0,7529	0,5947
		0,55	0,7636	0,5504	0,6600	0,5099	0,7883	0,5456
		0,60	0,7986	0,4994	0,7043	0,4588	0,8205	0,4945
		0,65	0,8307	0,4462	0,7468	0,4064	0,8498	0,4414
		0,70	0,8605	0,3907	0,7875	0,3527	0,8767	0,3861
		0,75	0,8880	0,3328	0,8265	0,2977	0,9014	0,3285
		0,80	0,9136	0,2723	0,8640	0,2412	0,9242	0,2684
		0,85	0,9374	0,2089	0,9000	0,1833	0,9453	0,2057
		0,90	0,9597	0,1426	0,9346	0,1238	0,9648	0,1402
		0,95	0,9805	0,0730	0,9679	0,0627	0,9830	0,0717
		1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Ns1+IgM/IgG		0,01	0,0266	0,9937	0,0119	0,9908	0,0185	0,9918
		0,05	0,1247	0,9682	0,0592	0,9537	0,0893	0,9587
		0,10	0,2313	0,9351	0,1172	0,9071	0,1715	0,9167
		0,15	0,3233	0,9008	0,1741	0,8600	0,2474	0,8739
		0,20	0,4036	0,8650	0,2300	0,8126	0,3177	0,8302
		0,25	0,4744	0,8278	0,2848	0,7649	0,3831	0,7858
		0,30	0,5371	0,7889	0,3386	0,7167	0,4439	0,7405
		0,35	0,5931	0,7484	0,3915	0,6682	0,5008	0,6943
		0,40	0,6435	0,7061	0,4434	0,6193	0,5540	0,6472
		0,45	0,6890	0,6619	0,4943	0,5700	0,6038	0,5991
		0,50	0,7303	0,6157	0,5444	0,5202	0,6507	0,5501
		0,55	0,7679	0,5672	0,5935	0,4701	0,6948	0,5001

	0,60	0,8024	0,5164	0,6418	0,4196	0,7364	0,4491
	0,65	0,8341	0,4631	0,6893	0,3686	0,7758	0,3970
	0,70	0,8633	0,4071	0,7360	0,3173	0,8130	0,3438
	0,75	0,8904	0,3481	0,7819	0,2655	0,8482	0,2896
	0,80	0,9155	0,2860	0,8270	0,2133	0,8817	0,2341
	0,85	0,9388	0,2204	0,8713	0,1606	0,9135	0,1775
	0,90	0,9606	0,1511	0,9149	0,1075	0,9437	0,1196
	0,95	0,9809	0,0778	0,9578	0,0540	0,9725	0,0605
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000
Algoritmo Caicedo et al ⁷³	0,01	0,0112	0,9904	0,0161	0,9923	0,0165	0,9913
	0,05	0,0555	0,9518	0,0784	0,9613	0,0802	0,9562
	0,10	0,1104	0,9033	0,1523	0,9218	0,1555	0,9119
	0,15	0,1647	0,8547	0,2220	0,8812	0,2262	0,8670
	0,20	0,2183	0,8060	0,2879	0,8396	0,2929	0,8214
	0,25	0,2713	0,7570	0,3502	0,7970	0,3558	0,7753
	0,30	0,3238	0,7079	0,4093	0,7533	0,4152	0,7285
	0,35	0,3756	0,6585	0,4654	0,7085	0,4715	0,6811
	0,40	0,4269	0,6090	0,5188	0,6625	0,5248	0,6331
	0,45	0,4775	0,5593	0,5695	0,6154	0,5755	0,5843
	0,50	0,5277	0,5094	0,6179	0,5669	0,6236	0,5349
	0,55	0,5772	0,4593	0,6640	0,5171	0,6694	0,4848
	0,60	0,6263	0,4091	0,7081	0,4660	0,7131	0,4340
	0,65	0,6748	0,3586	0,7502	0,4134	0,7547	0,3825
	0,70	0,7227	0,3080	0,7905	0,3594	0,7945	0,3302
	0,75	0,7702	0,2571	0,8291	0,3038	0,8325	0,2771
	0,80	0,8171	0,2061	0,8661	0,2465	0,8689	0,2233
	0,85	0,8636	0,1549	0,9016	0,1876	0,9037	0,1687
	0,90	0,9095	0,1034	0,9357	0,1270	0,9372	0,1133
	0,95	0,9550	0,0518	0,9685	0,0644	0,9692	0,0571
	1,00	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000