EFECTO DE LA METILPREDNISOLONA O LA N-ACETILCISTEÍNA SOBRE LA DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y LOS AVPD EN PACIENTES CON SÍNDROME FEBRIL AGUDO TIPO DENGUE

RUTH ARALÍ MARTÍNEZ VEGA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2008

EFECTO DE LA METILPREDNISOLONA O LA N-ACETILCISTEÍNA SOBRE LA DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y LOS AVPD EN PACIENTES CON SÍNDROME FEBRIL AGUDO TIPO DENGUE

RUTH ARALÍ MARTÍNEZ VEGA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Magíster en Epidemiología

Director:
MD, MSC. LUIS ANGEL VILLAR CENTENO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2008

DEDICATORIA

A mi familia:

A mi madre y a mi padre,
quienes con su amor, su esfuerzo y su apoyo incondicional
han hecho posible mi desarrollo personal y académico.

A mi nonita Ana, ejemplo de valentía y fortaleza.

A mis hermanos John Freddy, Diana Carolina y Ednna Paola, compañeros
eternos de mis alegrías, triunfos, sueños y tristezas.

A María Angélica, mi muñeca preciosa,
fuente de alegría y esperanza para mi familia.

A la familia Rincón Acevedo,
por su amor y apoyo incondicional y permanente.

A Fredi mi amigo, compañero,
confidente y el amor de mi vida.

RUTH

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa los más sinceros agradecimientos a:

Luis Angel Villar Centeno, maestro y ejemplo de vida. Muchas gracias por su invaluable orientación, dedicación y su interés por la construcción de mi futuro.

Profesores por sus enseñanzas y su colaboración en mi proceso formativo.

María Lucrecia Luna, por su ardua colaboración en el proceso de aleatorización, manejo de los medicamentos y de la información.

Diana Tiga por su apoyo en el proceso de captación e intervención de los pacientes.

Carolina Coronel por su apoyo en los procesos de laboratorio.

Andrea Goméz, Lizmary Herrera, Silvana Orozco, Lina Acevedo, Dorian Niño, Andrés González, Reinaldo Espíndola, Ronald Díaz y Fredi Díaz, por su colaboración en la evaluación y seguimiento de los pacientes.

Juan Carlos Villar por sus valiosas asesorías.

Isis Rey por su apoyo en el proceso logístico y administrativo.

A todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron para la realización de este trabajo.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. JUSTIFICACIÓN	3
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	5
3. OBJETIVOS	6
3.1 OBJETIVO GENERAL	6
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	6
4. MARCO TEÓRICO	7
4.1 FISIOPATOGENESIS	7
4.1.1 Virus	7
4.1.2 Respuesta inflamatoria	8
4.1.3 Estrés oxidativo	9
4.1.4 Vector	10
4.1.5 Período de latencia	11
4.1.6 Período infeccioso	11
4.1.7 Signos y síntomas	11
4.1.8 Período de recuperación incapacidad e inmunidad	12
4.2 DIAGNÓSTICO	13
4.3 TRATAMIENTO	14
4.3.1 Reemplazo de líquidos	15
4.3.1 Tratamiento de hemorragias	17

4.3.3 Otras medidas 17

4.3.4 Uso de corticoides en dengue 18

4.4 INTEVENCIÓN POR EVALUAR 22

4.4.1 Metilprednisolona 22

4.4.2 N-acetilcisteína 24

4.5 AÑOS DE VIDA PERDIDOS POR DISCAPACIDAD 25

5. HIPÓTESIS 26

6. DISEÑO 27

7. POBLACIÓN 28

7.1 INTERVENCIONES 30

7.2 VARIABLES 30

7.3 TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO 33

7.4 ALEATORIZACIÓN 35

7.5 CAPTACIÓN Y SEGUIMIENTO 36

7.6 INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS ADICIONALES A DISCRECIÓN DEL MÉDICO TRATANTE 40

7.7 RECOLECCIÓN Y ALMACENAMIENTO D ELA INFORMACIÓN 40

7.8 ANÁLISIS DE DATOS 41

7.9 POTENCIALES SESGOS 42

7.10 DISPOSICIONES ÉTICVAS VIGENTES 43

8. PRESUPUESTO 45

9. RESULTADOS 46

10. INTERVENCIONES 49

10.1 EVALUACIÓN DE LA NORMALIDAD DE LAS VARIABLES CONTINUAS 50

10.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES EN EL GRUPO INTERVENIDO CON SOBRES 51

11. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES EN EL GRUPO INTERVENIDO CON CÁPSULAS 55

11.1 EFECTO DE LA NAC SOBRE LOS SÍNTOMAS 57

11.2 EFECTO DE LA METILPREDNISOLONA SOBRE LOS SÍNTOMAS 65

11.3 EXPLORACIÓN DE LA EXISTENCIA DE INTERACCIÓN ENTRE MTP Y NAC 72

11.4 EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS DE LOS DOS MEDICAMENTOS 73

12. DISCUSIÓN 74

12.1 HALLAZGOS PRINCIPALES 74

12.2 OTROS HALLAZGOS 76

12.3 LIMITACIONES 78

CONCLUSIONES 79

BIBLIOGRAFIA 81

ANEXOS 90

LISTA DE CUADROS

Pág.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas tempranas asociadas a Dengue 12

Cuadro 2. Estudios en pacientes pediátricos con síndrome de choque por dengue, en los que se ha evaluado el uso de un corticoide 20

Cuadro 3. Comparación 01 corticoides vs no corticosteroides o placebo 21

Cuadro 4. Efectos de los glucocorticoides sobre los componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria 23

Cuadro 5.Número de cápsulas de Metilprednisolona o placebo que recibieron los pacientes de acuerdo a su peso 31

Cuadro 6. Variables tenidas en cuenta para el cálculo del tamaño de muestra de la N-acetilcisteína 34

Cuadro 7. Tamaño de muestra seleccionado 35

Cuadro 7.1. Pacientes intervenidos en el estudio AIT 50

Cuadro 8. Evaluación de la normalidad de las variables continuas de los pacientes intervenidos (n = 156) 51

Cuadro 9. Distribución basal de las variables en el grupo intervenido con NAC o con su placebo AIT (n= 155) 52

Cuadro 10. Distribución de las diferentes variables en el grupo intervenido con Metilprednisolona o con su placebo AIT (n=145) 55

Cuadro 11. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo, AIT 59

Cuadro 12. Inasistencia al trabajo o al estudio y necesidad de hospitalización en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo, AIT 62

Cuadro 13. Efecto de la NAC sobre los síntomas, ajustado por la actividad al ingreso, regresión binomial 62

Cuadro 14. Número necesario de pacientes a tratar con NAC 63

Cuadro 15. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo AIT 67

Cuadro 16. Número necesario a tratar con Metilprednisolona para disminuir los síntomas 70

Cuadro 17. Inasistencia al trabajo o al estudio y necesidad de hospitalización en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo, AIT. 70

Cuadro 18. Eventos adversos en los grupos de pacientes intervenidos 73

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Ensayo clínico 2 x 2, tipos de intervención 27

Figura 2. Distribución por centro de captación de potenciales pacientes intervenibles (n = 475) 46

Figura 3. Distribución de los individuos captados en el estudio 49

Figura 4. Desaparición de todos los síntomas en los pacientes intervenidos con NAC o con su placebo. 64

Figura 5. Recuperación de la actividad habitual en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo 65

Figura 6. Desaparición de todos los síntomas en los pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo 71

Figura 7. Recuperación de la actividad habitual en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo 72

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Tabla de operacionalización de las variables	90
Anexo B. Acta 34 de noviembre de 2005	97
Anexo C. Consentimiento informado para aclarar la causa del síndrome febril agudo	98
Anexo D. Consentimiento informado universidad Industrial de Santander – COLCIENCIAS. Intervención	101
Anexo E. Volante de recomendaciones para el paciente	106
Anexo F. Tabla de presupuesto	107
Anexo G. Instrumento de control de ingesta de líquidos	108
Anexo H. Formato clínico para envío de muestras	109
Anexo I. Manual de recolección de datos	110
Anexo J. Instrumentos de recolección de datos	132
Anexo K. Comparación entre los grupos de tratamiento de la distribución de pacientes por centro de captación, salidas de stata.	150
Anexo L. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de Cox	153
Anexo M. Análisis de interacción entre la Metilprednisolona y la N-acetilcisteína	162
Anexo N. Tabla 20. Riesgo Absoluto y Riesgo Relativo de los síntomas en los que se encontró efecto de los medicamentos	168

RESUMEN

Título: Efecto de la Metilprednisolona o la N-acetilcisteína sobre la duración de los síntomas y los AVPD en pacientes con síndrome febril agudo tipo Dengue*

Autor: Ruth Aralí Martínez Vega**

Palabras Clave: Síndrome febril agudo, dengue, tratamiento, metilprednisolona, N-acetilcisteína, síntomas, Años de Vida perdidos por discapacidad.

Introducción: En pacientes con dengue no se ha evaluado el impacto de medidas terapéuticas sobre la duración de los síntomas ni años de vida perdidos por discapacidad (AVPD).

Objetivo: Evaluar el efecto de Metilprednisolona o N-acetilcisteína administradas tempranamente sobre los síntomas y el tiempo perdido laboral/escolar/realización de actividades habituales debidos al síndrome febril agudo tipo dengue (SFATD).

Métodos: Ensayo Clínico Factorial 2x2 enmascarado, en ≥5 años con SFATD ≤120 horas de evolución (escala validada ≥7 o prueba inmunocromofotográfica positiva), sin extravasación plasmática. Asignación aleatoria y estratificada por edad (<15 o ≥15 años) y recuento plaquetario (≤100.000 o >100.000 plaquetas/mm^3) a una de cuatro combinaciones (Metilprednisolona-N-acetilcisteína, Metilprednisolona-placebo, N-acetilcisteína-placebo, placebo-placebo). Se hizo seguimiento médico diario hasta el octavo día de enfermedad y telefónico a los que persistieron con síntomas. Análisis por intención de tratamiento.
Resultados: 155 sujetos recibieron N-acetilcisteína o su placebo, y 145 Metilprednisolona o su placebo. No hubo diferencias en alteración de la actividad habitual, necesidad de permanecer en cama, días de trabajo/estudios perdidos, velocidad de desaparición de todos los síntomas ni de recuperación de la actividad habitual. Con N-acetilcisteína se encontró disminución de rinorrea los días 7, 8 y 9 (RR 0,43, 0,41 y 0,18). Con Metilprednisolona se observó disminución del vómito el día 7 (0/73 vs 4/71 p=0,0397; NNT=17) y de hemorragias espontáneas el día 7 (RR 0,18 IC95% 0,41–0,77; NNT=6) y el día 8 (0,13 IC95%:0,02–1,06; NNT=8). Los que recibieron N-acetilcisteína presentaron mayor frecuencia de vómito inmediatamente después de la intervención (0/78 vs 5/77 p=0,028) y mayor prurito el 8 día (26/75 vs 43/77 p=0,0087).
Conclusión: N-acetilcisteína redujo la frecuencia de rinorrea y Metilprednisolona redujo las hemorragias espontáneas y el vómito. No se evidenció efecto sobre los AVPD. Es pertinente continuar la evaluación de estos medicamentos con respecto a otros desenlaces propios del dengue severo.

---

* Proyecto de grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Maestría en epidemiología. Director: MD, MSC. Luis Angel Villar Centeno

SUMARY

Title: Effect of Metylprednisolona or N-acetylcysteine on symptom duration and DALYs in patients with acute febrile syndrome like Dengue fever.*

Author: Ruth Aralí Martínez Vega**

Key Words: acute febrile syndrome like dengue, dengue, treatment, Metylprednisolona, N-acetylcysteine, symptoms, disability-adjusted life years (DALYs).

Introduction: In patients with dengue fever the impact of therapeutic measures has not been evaluated on symptom duration and disability-adjusted life years (DALYs).
Objective: To evaluate the effect of Metylprednisolona or N-acetylcysteine, early administered, on the symptoms and DALYs due to acute febrile syndrome like dengue (AFSLD).

Methods: factorial 2x2, randomized control trial, with blind of patients, evaluator and analyst. Patient enrolled were 5 or older with AFSLD ≤120 hours of evolution and clinical diagnosis (using a validated score) or immunochromatographic diagnosis of dengue infection, free of signs of plasma leakage. We randomly assigned patients stratified by age (<15 or ≥15 years) and platelet count (≤100.000 or >100.000 platelet/mm3) to one of four combinations (Metylprednisolona-N-acetylcysteine, Metylprednisolona-placebo, N-acetylcysteine–placebo or placebo-placebo). Medical daily follow-up was made until the eighth day and telephone follow-up was made when the patient persisted with symptoms. Analysis was conducted by intention of treatment.

Results: 156 subjects were enrolled. 155 received N-acetylcysteine or its placebo, and 145 Metylprednisolona or its placebo. There were no differences in alteration of the habitual activity, necessity to remain in bed, DALYs and the speed of disappearance of all symptoms. Rinorrea was less frequent on days 7, 8 and 9 in the group with N-acetylcysteine (RR 0.43, 0.41 and 0.18). Vomit was less frequent on 7 day (0/73 versus 4/71 p=0,0397; NNT=17) and spontaneous hemorrhages on 7 day (RR 0.18 IC95%:0,41-0,77; NNT=6) and 8 day (0.13 IC95%:0,02-1,06; NNT=8) in Metylprednisolona group. N-acetylcysteine group had higher frequency of vomiting after the intervention (0/78 versus 5/77 p=0,028) and itching on 8 day (26/75 versus 43/77 p=0,0087).

Conclusion: N-acetylcysteine reduced rinorrea frequency and Metylprednisolona reduced spontaneous hemorrhages and vomiting. There is not effect on DALYs. It is pertinent to continue the evaluation of these medicines with respect to other outcomes of the dengue severity.

---

* Proyecto de grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Maestría en epidemiología. Director: MD, MSC. Luis Angel Villar Centeno

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad de mayor incidencia en el mundo ocasionada por un arbovirus; cerca de la mitad de la población mundial vive en países donde es endémico y se estima que anualmente ocurren aproximadamente 100 millones de casos de dengue.[1].

En nuestro país, el dengue es una enfermedad endemo-epidémica. En el año 2004 Colombia fue el país de América con más casos de dengue hemorrágico (DH) y muertes por esta causa[2]. Específicamente, Santander ha estado en los últimos años dentro de los departamentos más afectados del país[3].

El impacto económico del dengue es muy importante. Por ejemplo en Tailandia durante el año 2001 se estimó que se perdieron por discapacidad 427 años por millón de habitantes (Años de vida perdidos por discapacidad - AVPD). Así mismo, en Puerto Rico entre 1984 y 1994 el dengue causó en promedio 658 AVPD por año por millón de habitantes, con un máximo estimado durante el año 1994 de 2,153 AVPD/millón de habitantes, y se observó que la carga más importante de la enfermedad la generó el dengue clásico. [4].

---

[1] Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. Emerg Themes Epidemiol 2005;2:1.

[2] PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. 2004: Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). last update: 1 June 2005. www.ops-oms.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2004.htm

[3] SIVIGILA. Enfermedades de notificación obligatoria. Informe primer semestre de 2003. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica No. 26. Junio 22 – 28 de 2003. www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/BOLE26_03.pdf

[4] Clark DV, Mammen MP Jr, Nisalak A, Puthimethee V, Endy TP. Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. Am J Trop Med Hyg 2005;72:786-91.

A pesar de lo anterior, existen muy pocos estudios sobre la terapéutica del dengue, y los que se encuentran en la literatura se han centrado en la evaluación de desenlaces de severidad tales como la necesidad de hospitalización, las hemorragias, el DH y el Síndrome de Choque por Dengue (SCD), dejando de lado aspectos como el tiempo perdido por discapacidad.[5]

[5] Harris E, Perez L, Phares CR, Perez Mde L, Idiaquez W, Rocha J, Cuadra R, Hernandez E, Campos LA, Gonzales A, Amador JJ, Balmaseda A. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. Emerg Infect Dis. 2003;9:1003-6.

1. JUSTIFICACIÓN

El dengue es la enfermedad ocasionada por arbovirus de mayor incidencia en el mundo. En la actualidad aproximadamente 100 países tropicales están afectados por esta enfermedad. En ellos, por debajo de los 1800 metros sobre el nivel del mar viven cerca 2,5 billones de personas que se encuentran en riesgo[6].

En Colombia, desde 1990 la incidencia de Dengue, DH y muerte asociada a éste se ha incrementado. Así mismo, Santander ha estado entre los cinco departamentos del país con mayor incidencia de dengue en los últimos cinco años, con tasas de hasta 268,73 casos por 100.000 habitantes, y en el 2001 reportó la mayor mortalidad en Colombia. Actualmente, Bucaramanga, Girón, Floridablanca y Piedecuesta son cuatro de los trece municipios hiperendémicos del país[7].

Aunque el curso clínico del Dengue es agudo, usualmente autolimitado y suele remitir en una semana después de su inicio, el periodo de convalecencia puede durar hasta cuatro semanas, con presencia de síntomas como astenia, anorexia, cefalea, entre otros[8]. Lo anterior genera un gran impacto sobre la productividad de los países afectados, produce pérdidas tan importantes como las ocasionadas por otras enfermedades tropicales como tuberculosis, polio, tétano, Chagas, Leishmania, hepatitis y

[6] Stephenson JR. The problem with dengue. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005; 99: 643-6.
[7] SIVIGILA. Comportamiento por regiones del dengue en el 2001. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica No. 02. Enero 06 a 12 de 2002. www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE02_02.htm
Clark DV, Mammen MP Jr, Nisalak A, Puthimethee V, Endy TP. Economic impact of dengue feve
[8] Jensenius M, Gundersen SG, Vene S, Bruu AL. Dengue fever imported to Norway. Serologically confirmed cases 1991-96. Tidsskr Nor Laegeforen 1997;117:4230-

Malaria entre otros[9]. Todo lo anterior apoya la necesidad de realizar investigación que impacte en la carga generada por la enfermedad.

Sin embargo, actualmente no existe una terapia específica contra el dengue. Hasta el momento, el apropiado reemplazo de los fluidos y el diagnóstico y la atención temprana del paciente han sido las únicas medidas que han resultado exitosas para reducir la morbi-mortalidad[10], pero no se ha evaluado el impacto de estas medidas sobre la duración de los síntomas y sobre los AVPD.

[9] Meltzer MI, Rigau-Perez JG, Clark GG, Reiter P, Gubler DJ. Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984-1994. Am J Trop Med Hyg 1998;59:265-71.

[10] Harris E, Perez L, Phares CR, Perez Mde L, Idiaquez W, Rocha J, Cuadra R, Hernandez E, Campos LA, Gonzales A, Amador JJ, Balmaseda A. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. Emerg Infect Dis. 2003;9:1003-6.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes mayores de cinco años del área metropolitana de Bucaramanga con síndrome febril agudo tipo dengue de menos de 120 horas de evolución, la administración de una dosis oral de Metilprednisolona o de N-acetilcisteína, reduce los síntomas o el tiempo laboral/estudio/realización de actividades perdido por la enfermedad?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto de la Metilprednisolona o la N-acetilcisteína administradas tempranamente sobre los síntomas y el tiempo perdido laboral/escolar/realización de actividades habituales debidos al síndrome febril agudo tipo dengue.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el efecto de las intervenciones, sobre la frecuencia de los síntomas producidos por el síndrome febril agudo tipo dengue.

- Establecer el efecto de las intervenciones sobre los días de ausentismo laboral, escolar o de incapacidad para realizar las actividades habituales.

- Evaluar los eventos adversos de las dos intervenciones.

- Estimar el efecto que tienen las intervenciones sobre los AVPD asociados a la enfermedad.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. FISIOPATOGENESIS

4.1.1 Virus. El Dengue es una enfermedad producida por un virus RNA que pertenece a la familia *Flaviviridae,* del género *Flavivirus.* Existen cuatro serotipos del virus Dengue 1, 2, 3 y 4[11]. La partícula viral está compuesta por 3 proteínas estructurales, la M de la membrana, la C del Core y la E de la envoltura, y por 7 proteínas no estructurales (NS1, 2a y 2b, NS3, 4a, 4b y NS5)[12]. Las células blanco del virus son los monocitos humanos, sin embargo, también se ha reportado la presencia de antígeno viral en células hepáticas y tejido neuronal humano sugiriendo la posible replicación del virus en estas células[13].

El virus entra a la célula blanca por adsorción mediada por la proteína E, esta proteína se une a receptores específicos en la célula. Posteriormente, ocurre la penetración por endocitosis mediada por dos mecanismos: anticuerpos subneutralizantes y FcR de los monocitos, en las infecciones secundarias por serotipos distintos, o por invaginación de la membrana plasmática de la célula que forma una vesícula endosomal alrededor del virus adherido. A través de los dos mecanismos el virus queda dentro de la vesícula lisosomal al fusionar su envoltura con la membrana lisosomal. Posteriormente, se produce la liberación de la nucleocapside hacia el citoplasma. Una vez allí, el retículo endoplásmico realiza la traducción del material genético en una

[11] GUBLER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-
[12] ROTHMAN AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. J Clin Invest. 2004;113:946
[13] SOUZA LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. Braz J Infect Dis 2004;8:156-63.

poliproteína, luego las polimerasas virales sintetizan la cadena negativa complementaria que sirve de molde para formar el genoma completo, el cual puede ser traducido, replicado o encapsulado en un nuevo virión[14]..

Para el ensamble del virión, que se inicia en el retículo, el genoma ARN (+) se asocia con la proteína C y forman la nucleocapside; la envoltura se toma de la membrana del retículo de la célula del hospedero. Finalmente, los viriones son transportados por las vesículas intracelulares hasta la membrana plasmática de la célula donde son liberados por exocitosis al espacio extracelular[15].

4.1.2 Respuesta inflamatoria. Aunque la patogénesis del virus Dengue aún no ha sido totalmente comprendida, existe evidencia del papel de la respuesta inflamatoria del huésped sobre la presentación clínica de la enfermedad. Se ha encontrado que los niveles de linfocitos T CD4 están elevados en niños con DH y DC al compararlos con niños sanos ($p=0,001$ y $p=0,05$), y los Linfocitos CD8 se encuentran elevados en los casos de DH al compararlos con sujetos sanos ($p<0,001$). Así mismo, los niveles de interleucina 2 (INL-2) y de interferón gama (INF-γ) se han encontrado elevados significativamente al comparar los casos de DH y DC con sujetos sanos ($p<0,001$), lo que indica la activación de los linfocitos T durante la infección por virus dengue[16].

[14] ROTHMAN, Op cit. p. 946-951.
[15] Ibid. p. 951.
[16] Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S, Nisalak A,Meager A, Janus J and Ennis FA. Activation of T Lymphocytes in Dengue Virus Infections. High Levels of Soluble Interleukin 2 Receptor, Soluble CD4, Soluble CD8,Interleukin 2, and Interferon-y in Sera of Children with Dengue. J. Clin. Invest. 1991;88:1473-80.

Otro estudio en Brasil, encontró elevación del factor de Necrosis tumoral alfa (FNT-α) en los pacientes con DH al compararlos con DC (p=0,0069)[17]. Un estudio más reciente que evaluó tanto INF-γ como FNT-α encontró elevación de las dos moléculas en pacientes con DC y DH al compararlos con sujetos sanos (p<0,001), lo cual apoya los hallazgos previos[18].

4.1.3 Estrés oxidativo. En los últimos años se ha reportado alteración del estrés oxidativo en los pacientes con Dengue. Un estudio en Delhi reportó aumento en los niveles de superoxido dismutasa (SOD) y glutation peroxidasa (GP) (enzimas que remueven los radicales libres) al compararlos con controles no febriles (p<0,005)[19] .

El otro estudio que ha evaluado el estrés oxidativo se realizó en pacientes cubanos. En éste midieron el estado antioxidante total, la actividad de SOD y los niveles de Malondialdehido (que determina los niveles de peroxidación lipídica), los cuales se encontraron significativamente elevados en los pacientes con dengue al compararlos con controles sanos (*p*<0,05); también midieron la actividad de la GP y los niveles séricos de hidroperoxidos totales y fueron reportados significativamente disminuidos en los casos de dengue (*p*<0,05)[20].

4.1.4 Vector. El mosquito *Aedes aegypti* se identificó en 1906 por primera vez como el vector del dengue y actualmente es el vector más importante del

[17] LA Braga E, Moura P, Pinto L, Ignácio S, Oliveira MJ, Cordeiro M, Kubelka CF. Detection of Circulant Tumor Necrosis Factor- α, in Brazilian Patients with Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001; 96: 229-32.

[18] Chakravarti A, Kumaria R. Circulating levels of tumour necrosis factor-a & interferon-g in patients with dengue & dengue haemorrhagic fever during an outbreak. Indian J Med Res, 2006;123:25-30.
-a & interferon

[19] Ray G, Kumar V, Kumar Kapoor A, Kumar A, Batra S. Status of Antioxidants and other Biochemical abnormalities in Children with Dengue Fever. Journal of Tropical Pediatrics, 1999;45:4-7.

mundo (3). Sin embargo, se ha aislado el virus en otras especies como *A albopictus*, *A albifasciatus, A polinensis*, entre otros[21].

El ciclo endémico y epidémico de la enfermedad es mantenido por el vector a través de la transmisión mosquito-hombre-mosquito. Una vez, el mosquito adquiere el virus permanece infectado y asintomático toda su vida y el humano se comporta como huésped definitivo y reservorio del virus.[22].

La hembra mosquito pica a los humanos durante las horas del día, antes de que oscurezca. Cuando pica a un humano infectado adquiere el virus, éste se multiplica en el epitelio intestinal, ganglios nerviosos, cuerpo graso, cerebro, esófago y glándulas salivales. Tiene un periodo de incubación de 7 a 14 días, a partir del cual el mosquito puede infectar a un humano sano a través de su picadura[23].

La sobrepoblación de las ciudades, el crecimiento poco controlado de la urbanización con servicios sanitarios deficientes -que genera un inadecuado almacenamiento del agua y produce habitad favorables para criaderos de las larvas-, el deterioro de la infraestructura de la salud pública y de los esfuerzos por controlar el vector, así como el incremento de los movimientos poblacionales por viaje aéreo han contribuido a la multiplicación, distribución y aumento de la densidad de los mosquitos.

Adicionalmente, otros factores asociados que también alteran la distribución geográfica del vector son los cambios climatológicos como el aumento de la temperatura y de las lluvias.[24]

---

[20] Gil L, Martinez G, Tapanes R, Castro O, Gonzalez D, Bernardo L, Vazquez S, Kouri G, Guzman MG.Oxidative stress in adult dengue patients. Am J Trop Med Hyg. 2004;71:652-7.
[21] GUBLER, Op. Cit. p. 496.
[22] Ibid. p. 496.
[23] Ibid. p. 496
[24] Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. Emerg Themes Epidemiol 2005;2:1.

4.1.5 Periodo de latencia. El dengue tiene un periodo de incubación en el humano de entre 3 y 14 días, con promedio de 7 días (24). Sin embargo, sus efectos como la supresión de la hematopoyesis comienzan alrededor del 4 o 5 día después de la inoculación del virus por la picadura del mosquito[25] .

4.1.6 Periodo infeccioso Desde uno o dos días antes del inicio de síntomas el humano presenta altos niveles de viremia, que persisten por todo el periodo febril (2 -10 días), tiempo en el cual el enfermo transmite la infección a los Aedes que lo piquen[26] .

4.1.7 Signos y síntomas. Todos los cuatro serotipos pueden causar la enfermedad. El espectro de la infección incluye desde casos asintomáticos (el 52% de las infecciones)[27], Dengue clásico, hemorrágico, hasta su complicación más severa el choque y la muerte por dengue. Clínicamente, el dengue usualmente autolimitado, se caracteriza por un cuadro clínico, que puede durar entre 2 y 10 días, de fiebre, cefalea, malestar general, artralgias, mialgias, dolor retroocular y exantema. En algunas ocasiones pueden presentarse hemorragias espontáneas o prueba de torniquete positiva. También la infección puede producir trombocitopenia, leucopenia y alteración de las enzimas hepáticas (ALAT y ASAT), entre otros (Cuadro 1). .

Si no se autolimita la enfermedad, el paciente puede desarrollar extravasación plasmática que se presenta como derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico, lo que puede llevar a choque y muerte (2,5). Otras

[25] Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000;13:261-76.
[26] Gubler D.J., Op. Cit. p. 496.
[27] Endy T, Chunsuttiwat s, Nisalak A, Lebraty D, Green S, Rothman A, et al. Epidemiology of inapparent and symtomatic acute dengue virus infection: A prospective study of primary scholl children in Kamphaeng Phet, thailand. Am J Epidemiol 2002; 156:40-50.

complicaciones poco frecuentes son las alteraciones neurológicas y la hepatitis.[28].

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas tempranas asociadas a Dengue.

	Dengue (n=125)	SFA no-dengue (n=126)	Análisis multivariado		
			OR	(IC95%)	Valor p
Cefalea	119 (95,2)	118 (93,7)	1,67	(0,22 – 12,47)	0,62
Dolor retro-ocular	87 (69,6)	82 (65,1)	1,58	(0,68 – 3,67)	0,29
Mialgias	118 (94,4)	113 (89,7)	1,76	(0,23 – 13,74)	0,59
Artralgias*	107 (85,6)	101 (80,2)	3,38	(0,89 – 12,87)	0,07
Escalofrío	119 (95,2)	115 (91,3)	1,00	(0,21 – 4,81)	0,99
Hiporexia	116 (92,8)	102 (80,9)	1,09	(0,32 – 3,70)	0,89
Odinofagia	47 (37,6)	70 (55,6)	0,62	(0,27 – 1,44)	0,27
Tos	37 (41,6)	62 (56,9)	1,06	(0,44 – 2,56)	0,91
Rinorrea*	27 (30,7)	62 (56,9)	0,38	(0,16 – 0,91)	0,03
Vómito	41 (32,8)	33 (26,2)	0,68	(0,29 – 1,60)	0,38
Diarrea*	39 (31,2)	43 (34,1)	0,44	(0,18 – 1,07)	0,07
Dolor Abdominal	69 (55,2)	65 (51,6)	1,25	(0,55 – 2,85)	0,60
Exantema*	54 (58,7)	28 (26,7)	3,14	(1,45 – 6,8)	0,004
PT positiva*	54 (43,6)	41 (32,5)	3,43	(1,49 – 7,90)	0,004
Hemorragias espontáneas	24 (19,2)	17 (13,49)	1,89	(0,60 – 5,96)	0,28
Plt<180000*	93 (74,4)	44 (34,9)	2,36	(1,04 – 5,38)	0,04
Leu<4000*	92 (73,6)	36 (28,6)	6,07	(2,67 – 13,8)	<0,001

Fuente: Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006;26:22-30.

4.1.8 Periodo de recuperación incapacidad e inmunidad

Convalecencia: Tiene una duración entre 2 a 4 semanas. Aunque la convalecencia en dengue no se ha descrito sistemáticamente, su duración podría estar asociada a la severidad de la enfermedad. Durante esta etapa se ha reportado la presencia de debilitamiento físico, anorexia e incluso depresión. La discapacidad por dengue, medida en años de vida perdidos,

[28] Gubler DJ., Op. Cit. p. 496.

genera un impacto en la productividad similar al de otras enfermedades tropicales como Chagas, Leishmania y Malaria[29].

Inmunidad: una vez el paciente es infectado por uno de los serotipos se genera inmunidad durante toda la vida contra el serotipo específico[30].

4.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico del dengue es difícil debido a que existen muchas enfermedades que presentan los mismos síntomas. La definición clínica de la OMS para establecer presuntamente el diagnóstico de dengue es sensible (99%), pero poco específica (1%)[31]; está compuesta por la presencia de fiebre asociada a dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia[32]. Estos síntomas hacen parte del cuadro clínico de otras enfermedades infecciosas por lo cual la OMS recomienda la confirmación por laboratorio de los casos sospechosos de dengue.

Sin embargo, con el fin de mejorar el diagnóstico clínico de dengue se ha propuesto una escala clínica que incluye la presencia en las primeras 96 horas de enfermedad de: recuentos de plaquetas inferiores o iguales a 180.000/mm^3 (2 puntos), recuento de leucocitos ≤4000/mm^3(3 puntos), artralgias, exantema, prueba de torniquete positiva y ausencia de rinorrea y de diarrea (1 punto cada una), modelo que muestra un área bajo la curva de 81,04%, significativamente superior al 69,96% obtenido con los criterios de la OMS (p=0,0003). Cuando la escala suma 7 puntos tiene una sensibilidad del 56,8%, especificidad de 87,3%, valor predictivo positivo (VPP) de 81,6% y un

[29] Meltzer MI, Rigau-Perez JG, Clark GG, Reiter P, Gubler DJ., Op. Cit. p. 271.
[30] Stephenson JR. Op. Cit. p. 643.
[31] Martinez RA, Diaz FA, Villar LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. Biomedica. 2005 Sep;25(3):412-6.

valor predictivo negativo (VPN) de 67,1%, con un total de 9 o 10 puntos la especificidad y el VPP alcanzan el 100%[33].

La confirmación del diagnóstico de dengue se puede realizar de varias formas. El aislamiento viral es el estándar de oro (existen 4 técnicas), pero tiene varios inconvenientes, su sensibilidad es baja (26,4%), la muestra requiere condiciones especiales y la técnica es compleja. La detección de antígeno, otra prueba diagnóstica, también presenta una baja sensibilidad por lo cual no se recomienda su uso rutinario. Otras técnicas poco utilizadas, porque son de alta complejidad y costosas son la detección del genoma por hibridación de acido nucleico y reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR)[34].

Actualmente el método diagnóstico más utilizado es el serológico. Este se puede realizar por 4 técnicas diferentes y presenta una alta sensibilidad y especificidad.[35]; sin embargo, en nuestro medio el reporte de su resultado es tardío y por tanto no ayuda en las decisiones clínicas.

Recientemente se ha utilizado una prueba rápida de inmunocromatografía que detecta anticuerpos IgM e IgG contra dengue (PanBio Rapid Dengue Test), cuyos resultados se obtiene entre 15 y 30 minutos, sin embargo, no se considera confirmatoria y debido a su costo comercial ha sido poco utilizada[36]. Un metanalisis reciente mostró que su sensibilidad oscila entre el

---

[32] Stephenson JR.
[33] Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006;26:22-30.
[34] Guzman MG, Kouri G. Dengue diagnosis, advances and challenges. Int J Infect Dis 2004;8:69-80.
[35] Branch SL, Levett PN. Evaluation of four methods for detection of immunoglobulin M antibodies to dengue virus. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:555-7.
[36] Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalayanarooj S, Nguyen MD, Kneen R, et al. Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections. Am J Trop Med Hyg 1999;60:693-8.

86 y 100% y su especificidad entre el 82% y 100%[37]. En pacientes del área metropolitana de Bucaramanga al aplicarla después de las 72 horas de enfermedad tuvo una sensibilidad de 60,78%, especificidad de 88,89%, un VPP de 86,11% y un VPN de 41,66%[38].

La OMS considera un diagnóstico confirmado de dengue cuando existe seroconversión de los títulos de anticuerpos o cuadruplicación de los mismos en muestras pareadas, aislamiento viral o detección genómica del virus. Una sola prueba de IgM positiva se considera caso probable[39].

4.3 TRATAMIENTO

No existe terapia antiviral específica contra el virus dengue. Actualmente, el manejo del dengue recomendado por la OMS, incluye el control de la fiebre con Acetaminofen, la hidratación oral o endovenosa si se requiere, reposo, vigilancia médica y en casos de sangrado y coagulopatía transfusión de plaquetas o plasma fresco congelado[40] .

4.3.1 Reemplazo de líquidos. Un estudio realizado en Nicaragua encontró que la ingesta de más de cinco vasos de líquidos durante las 24 horas previo a la consulta del paciente estuvo asociada a menor hospitalización con un

[37] Blacksell SD, Doust JA, Newton PN, Peacock SJ, Day NP, Dondorp AM. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of rapid immunochromatographic assays for the detection of dengue virus IgM antibodies during acute infection. TRSTMH, 2006-410; No. of Pages 10. in press.
[38] Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. Evaluación de una prueba de Inmunocromatografía para el diagnóstico temprano del Dengue. Infectio 2006 (resumen).
[39] Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos. Dengue. Boletín Epidemiológico 2000;21:
[40] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. Washington, D.C. Publicación Científica 548, p 110. 1995.

OR de 0.19 (IC 95% 0.09 – 0.39) en menores de 15 años y un OR 0.2 (IC 95% 0.07 – 0.57) en mayores de 15 años[41].

El reemplazo con líquidos endovenosos también ha sido estudiado. En la literatura se reportan tres ensayos clínicos con doble enmascaramiento realizados en población pediátrica de Vietnam. El primero comparó 4 soluciones endovenosas en la primera hora de resucitación (dextran 70, gelatina al 3%, lactado de Ringer y solución salina normal) en 222 pacientes entre 1 y 15 años de edad con DH grado III. Sólo encontraron diferencias en el tiempo de normalización de la presión de pulso, que fue más rápida en los pacientes que recibieron coloides (p=0.03); el Lactato de Ringer mostró el periodo de tiempo más largo para la recuperación de la presión del pulso (p=0.022)[42].

El segundo, en 55 niños entre los 5 y 15 años con SCD comparó dextran 70, gelafundin, lactado de Ringer y solución salina normal. Encontraron que el dextran se asoció con una más rápida normalización del hematocrito al igual que la restauración de la frecuencia cardiaca[43] .

Otro estudio, realizado en la misma zona en 512 niños entre los 2 y los 15 años con SCD comparó el Lactato de Ringer, con los coloides dextran y Hydroxietil (starch 200/0.5). Este estudio no encontró diferencias entre los 3 tratamientos y la necesidad de utilización de coloides como medida de

[41] Harris E, Perez L, Phares CR, Perez Mde L, Idiaquez W, Rocha J, Cuadra R, Hernandez E, Campos LA, Gonzales A, Amador JJ, Balmaseda A. Op. Cit. p. 1003-1006.
[42] Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, Diet TV, Bethell DB, Kneen R, Hien TT, White NJ, Farrar JJ. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. Clin Infect Dis. 1999;29:787-94.
[43] Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin Infect Dis. 2001. 15;32:204-13.

rescate, aunque los pacientes que recibieron lactato de Ringer se demoraron más en lograr estabilidad cardiovascular[44].

4.3.2 Tratamiento de Hemorragias. En Tailandia, en pacientes pediátricos han evaluado el uso del factor VII recombinante activado para controlar el sangrado en los pacientes con dengue severo. El primero fue el reporte de la intervención con este medicamento de 15 niños con sangrado activo, de los cuales respondieron el 53.3%. El otro estudio es un ensayo clínico controlado, doble ciego en el que se intervinieron 28 pacientes (18 con el Factor y 10 con placebo), se observó resolución del sangrado a las 2 horas postratamiento en el 75% de los pacientes tratados con el factor en contraposición a un 44.4% del grupo placebo, sin embargo, la eficacia para el control del sangrado a las 6, 12 y 24 horas no mostró diferencias entre los dos grupos[45].

Adicionalmente, existe un estudio (no aleatorizado) sobre el papel de la transfusión de plaquetas en pacientes pediátricos con dengue, donde no se evidenció diferencia en la mortalidad entre los pacientes que recibieron plaquetas y el grupo que no fue transfundido[46] .

4.3.3 Otras medidas. Otra medida evaluada ha sido la utilización de oxigeno. Un estudio en niños con DH observó la disminución de la frecuencia respiratoria como resultado del soporte con oxigeno[47]. En otro estudio, un

[44] Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran VD, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniewska K, White NJ, Farrar JJ. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med. 2005. 1;353:877-89.
[45] Chuansumrit A, Tangnararatchakit K, Lektakul Y, Pongthanapisith V, Nimjaroenniyom N, Thanarattanakorn P, Wongchanchailert M, Komwilaisak P.The use of recombinant activated factor VII for controlling life-threatening bleeding in Dengue Shock Syndrome. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004 Jun;15:335-42.
[46] Kabra SK, Jain Y, Madhulika, Tripathi P, Singhal T, Broor S, Dar L, Seth V. Role of platelet transfusion in dengue hemorrhagic fever. Indian Pediatr. 1998;35:452-5.
[47] Kasim YA, Anky Tri Rini KE, Sumarmo SP. Hyperventilation in children with dengue hemorrhagic fever (DHF). Paediatr Indones. 1991;31:245-52 (abstract).

ensayo clínico aleatorizado (ECA) en niños con SCD y falla respiratoria que comparó la administración de oxigeno por dos sistemas (máscara y cánula nasal con presión positiva continua), se encontró disminución de la frecuencia respiratoria en el grupo de cánula ($p<0,05$), así como mayor respuesta al tratamiento (4/18 vs. 13/19, $p < 0,01$)[48].

Otra intervención probada en ensayos clínicos aleatorizados, como supresor de extravasación plasmática capilar, ha sido el carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) endovenoso.

En un primer estudio en 39 pacientes con DH Grado II observaron diferencia en la presencia de derrame pleural[49]. Sin embargo, en un estudio posterior en 95 niños (45 con AC -17 y 50 con vitamina B como placebo), no encontraron diferencia estadísticamente significativas para choque (4/45 vs 3/50 $p = 0,44$) o derrame pleural a las 48 horas (31,1% vs 28%)[50].

4.3.4 Uso de corticoides en dengue. El uso de corticoides en dengue ha sido poco estudiado y los resultados obtenidos no han sido concluyentes. Para identificar los estudios realizados sobre el tema, se adelantó una búsqueda sistemática en PUBMED bajo los siguientes términos:

- Dengue and treatment not vaccine, limit clinical trial: se encontraron 15 referencias.

[48] Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, Tien NM, Tuan HM, Heegaard ED. J Trop Pediatr. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. 2002;48:335-9 (abstract).

[49] Funahara Y, Sumarmo, Shirahata A, Harun SR, Setiabudy-Dharma R, Nathin MA, Karjomanggolo TW, Tamaela LA. Protection against marked plasma leakage in dengue haemorrhagic fever by infusion of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17). Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987;18:356-61.

[50] Protection against marked plasma leakage in dengue haemorrhagic fever by infusion of carbazochrome sodium

- Methylprednisolone and dengue: se encontraron 4 referencias.

- Prednisolone and dengue: se encontraron 2 referencias.

En el Cuadro 2 se listan los estudios originales sobre tratamiento del dengue en los que se ha utilizado corticoides y se muestran los principales resultados.

De los siguientes cuatro artículos encontrados en la búsqueda sólo se obtuvo el título (No estaba disponible el resumen en PUBMED).

- Sumarmo. The role of steroids in dengue shock syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987;18:383-9. (Este es un reporte de casos, se tomó la información del metanalisis).

- Futrakul P, Vasanauthana S, Poshyachinda M, Mitrakul C, Cherdboonchart V, Kanthirat V. Pulse therapy in severe form of dengue shock syndrome. J Med Assoc Thai. 1981; 64:485-91. (Ensayo no aleatorizado).

- Widya MS, Martoatmodjo. Clinical observations on dengue shock syndrome (an evaluation of steroid treatment). Paediatr Indones. 1975;15:151-60.

- Pongpanich B, Bhanchet P, Phanichyakarn P, Valyasevi A. Studies on dengue hemorrhagic fever. Clinical study: an evaluation of steroids as a treatment. J Med Assoc Thai. 1973; 56:6-14. (No se encontró el resumen pero está incluido en el metanalisis, de allí se tomaron los datos reportados).

Cuadro 2. Estudios en pacientes pediátricos con Síndrome de Choque por dengue, en los que se ha evaluado el uso de un corticoide.

Tratamientos evaluados	Diseño	n	Desenlace	Resultados	Año (Referencia)
Hidrocortisona (1 dosis de 25 mg/Kg) vs líquidos	ECA	7 vs 19	Mortalidad Duración choque Requerimiento de líquidos	Muerte: RR 0.49 (IC 95% 0.25;0.98), Transfusión 0.28 (0.002;4.59)	1973, Tailandia (47)*
Hidrocortisona vs placebo	ECA	98 (48 vs 50)	Mortalidad	p=0,007; (Mortalidad con esteroide: 18,75%; con placebo: 44%)	1975, Burma (20) *
Hidrocortisona (1 dosis de 50 mg/Kg) vs placebo	ECA	97 (47 vs 50)	Mortalidad, duración del choque y cantidad de líquidos requeridos	No hubo diferencias	1982, Indonesia (21) *
Metilprednisolona seguido por manitol	Reporte de casos	9	Presión venosa central, Presión de perfusión	Mejoría en las variables hemodinámicas en 7 pacientes	1987, Bangkok, Tailandia (22)
Metilprednisolona (1 dosis de 30 mg/Kg) vs placebo	ECA	63 (32 vs 31)	Mortalidad	p=0,63; (Mortalidad con esteroide: 12,5%; con placebo: 12,9%)	1993, Khon Kaen, Tailandia (23)*

Fuente: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

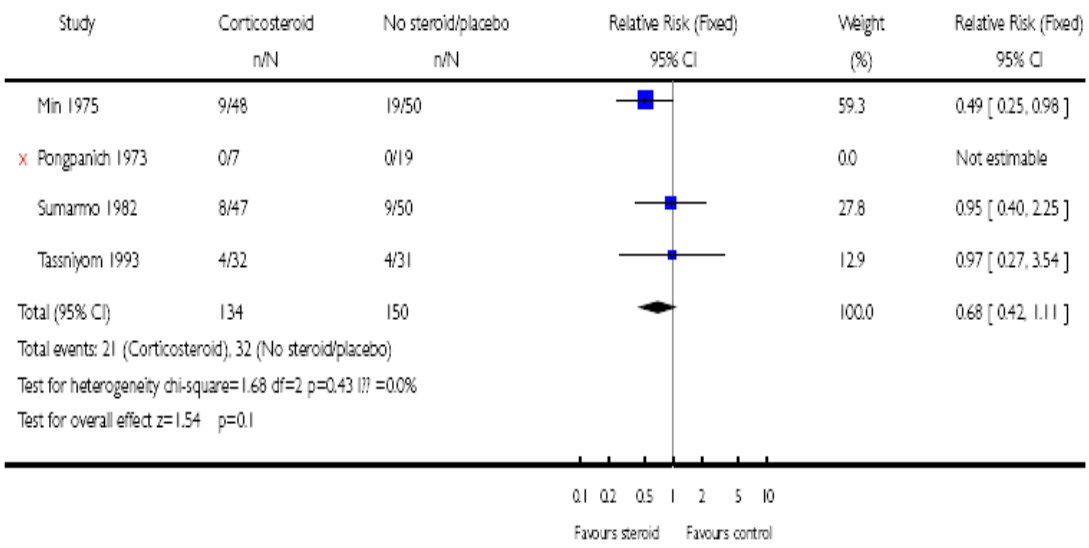
* Artículos incluidos en el Metanálisis.

Recientemente, fue publicado un metanalisis sobre el uso de corticoides en el tratamiento del síndrome de choque por dengue[51]. Este incluyó 4 ensayos clínicos en población exclusivamente pediátrica, con choque por dengue cuya intervención no se realizó tempranamente.

En este metanalisis no se encontró disminución de la mortalidad (RR 0,68 IC 95% 0,42 - 1,11), de la necesidad de transfusiones (RR 1,08 IC 95% 0,52 - 2,24), de las complicaciones (RR 6,79 IC 95% 0,36 - 126,24) ni de los días de hospitalización (1,1 IC 95% -1,83 - 4,03) en los pacientes tratados con corticoides. En consecuencia, sus autores recomiendan que no se utilicen en

pacientes con dengue los corticoides, a menos que esto sea bajo el contexto de un Ensayo clínico (Ver cuadro 3).

Cuadro 3. Comparación 01 corticoides vs no corticosteroides o placebo



Fuente: Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD003488

También se encuentran en la literatura reportes de casos aislados donde se han utilizado los corticoides. Por ejemplo, en Brasil reportaron un caso de síndrome de Guillain-Barre producido por DC, donde utilizaron metilprednisolona 500mg/día e inmunoglobulina 400mg/Kg/día por 5 días, y se encontró recuperación del paciente[52]. Así mismo, se han reportado casos de dengue con afección ocular. Por ejemplo, un caso de DH con neuritis óptica bilateral que respondió favorablemente, con recuperación de la agudeza visual, posterior al manejo con metilprenisolona endovenosa 250mg 4 veces al día por 3 días, seguido de prednisolona 60mg/día por 4

[51] Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD003488

[52] Santos N, Azoubel AC, Lopes A, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barré Syndrome in the Course of Dengue . Arq Neuropsiquiatr 2004;62:144-146.

semanas[53]; y otro caso en Malasia de DC con efusión coroidal bilateral e iridociclitis manejada con acetato de prednisolona al 1% cada hora y escopolamina 0.25% 3 veces al día por 7 días. Este paciente también presentó recuperación de la agudeza en ambos ojos[54]. Un tercer caso donde se utilizó corticoide fue un paciente con DH y trombocitopenia prolongada que se resolvió luego de ser tratado con prednisolona oral[55].

No se encontraron en la literatura ensayos clínicos dirigidos a establecer si existen intervenciones tempranas que disminuyan los síntomas o la carga de la enfermedad (días perdidos) o que prevengan las complicaciones.

4.4 INTERVENCIONES POR EVALUAR

4.4.1 Metilprednisolona. Glucocorticoide de acción sistémica, con vida media biológica intermedia (de 12 a 36 horas), con baja potencia para retener sodio. Su actividad glucocorticoide es mayor y la mineralocorticoide es menor que la de la prednisolona. Se ha utilizado como agente inmunosupresor y anti-inflamatorio en el manejo de enfermedades hematológicas, alérgicas, inflamatorias, neoplásicas y autoinmunes. En pacientes con alteraciones inmunitarias fulminantes como rechazo de transplante agudo se ha utilizado en dosis de hasta 1,5 gm/día[56].

La acción antiinflamatoria e inmunomoduladora de los glucocorticoides se produce por diferentes mecanismos que actúan tanto en la inmunidad humoral como en la celular. Inhiben la producción de factores de la

[53] , Poonyathalang A. Bilateral optic neuritis after dengue viral infection. J Neuroophthalmol. 2005;25:5

[54] Cruz-Villegas V, Berrocal AM, Davis JL. Bilateral choroidal effusions associated with dengue fever. Retina. 2003;23:576-8.

[55] Leong KW, Srinivas P.Corticosteroid-responsive prolonged thrombocytopenia following dengue haemorrhagic fever. Med J Malaysia. 1993;48:369-72.

[56] Hardman JG, Limbird LE editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. 2003. p. 1680.

respuesta inflamatoria sistémica, disminuyen la liberación de factores vasoactivos y quimiotácticos, así como la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, la extravasación de leucocitos y la fibrosis (Cuadro 4). Esto hace que los glucocorticoides sean moduladores del sistema inmunitario, y que al parecer protejan al organismo de consecuencias letales de una respuesta inflamatoria plenamente activada[57] (52).

Cuadro 4. Efectos de los glucocorticoides sobre los componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria.

Tipo de célula	Factor	comentario
Macrófagos y monocitos	Citocinas: INL-1, INL- 6, FNT-α (citocinas que activan las células T)	Bloquean la producción y liberación
Células endoteliales	Moléculas de adherencia de leucocitos endoteliales (ELAM-1) y moléculas de adherencia intracelular (ICAM-1) Reactivos de fase aguda y citocinas	Inhiben la producción de: ELAM-1 y ICAM-1son moléculas de adherencia críticas para la localización de leucocitos.
Linfocitos	Citocinas (INL-1,2,3,6, FNT-α, INF-γ)	Bloquean la producción y liberación

Fuente: Hardman JG, Limbird LE editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. 2003. p. 1680.

Los efectos adversos de los corticoides se han relacionado con su uso prolongado y las altas dosis. Entre ellos se encuentran hiperglucemia, hipertensión, alteración de líquidos y electrolitos, osteoporosis, entre otros. Se ha demostrado ausencia de efectos nocivos con dosis única, aunque ésta sea alta[58] .

Las contraindicaciones de este medicamento hacen parte de los criterios de exclusión del presente estudio: hipertiroidismo, cirrosis, osteoporosis,

[57] Ibid. p. 1680.
[58] Ibid. p. 1680.

hipertensión, tromboflebitis, diabetes, úlcera péptica, trastorno psiquiátrico (esquizofrenia, depresión, psicosis)[59].

4.4.2. N-acetilcisteína. Sustancia con efecto antioxidante sistémico, que actúa reponiendo las reservas de glutation en el hígado. Su vida media es de 5.5 horas, con efecto pico a las dos horas de la administración oral. Está Indicada en la intoxicación aguda por acetaminofen y se ha utilizado en la prevención de falla renal inducida por medios de contraste y como mucolítico en pacientes con fibrosis quística[60] .

Un estudio en pacientes adultos mayores reportó disminución de la frecuencia de presentación de episodios tipo influenza, de la presencia de síntomas como dolor de cabeza, mialgias, artralgias, rinorrea, tos y odinofagia ($p<0,0001$); y del tiempo en cama (1,8±2,0 días *versus* 3,2±1,0 días, $p<0,05$ a los dos meses de uso y 0,9±1,2 versus 2.5±1.1, $p<0,001$ a los 4 meses), en aquellos pacientes que recibieron N-acetilcisteína (1200 mg dos veces al día durante 6 meses) al compararlos con placebo[61].

Su olor y sabor desagradables son las molestias más frecuentemente observadas. Entre las reacciones adversas se encuentran las erupciones cutáneas (urticaria que no necesita la interrupción del tratamiento), nausea, vómito y diarrea. Las reacciones adversas más severas como anafilaxis o broncoespasmo se observan en menos del 1% de los expuestos y usualmente se asocian a la administración endovenosa o inhalada. Sólo esta contraindica cuando hay historia de reacción de hipersensibilidad mayor con el uso previo de N-acetilcisteína (criterio de exclusión)[62].

---

[59] Ibid. p. 1680.
[60] De Flora S, Grassi C, Carati L.Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. Eur Respir J. 1997;10:1535-41
[61] Ibid. p. 1535.
[62] Hardman JG, Limbird LE editores. Goodman and Gilman. Op. Cit. 1680.

4.5 AÑOS DE VIDA PERDIDOS POR DISCAPACIDAD

La OMS define discapacidad como toda restricción o ausencia, debida a una deficiencia, de la capacidad de realizar una actividad en forma y dentro del margen que se considera normal para un ser humano en su contexto social. La discapacidad refleja las consecuencias de las deficiencias en el rendimiento fundamental de la actividad cotidiana de la persona (ejecución de tareas, actitudes y conductas). Ésta puede ser transitoria o definitiva, reversible o irreversible, progresiva o regresiva (Manual Único para la calificación de la Invalidez Decreto 692 – 1436 de 1995).

Dentro los indicadores que estiman la carga (morbilidad y mortalidad) generada por una enfermedad en un grupo poblacional se encuentran los Años de vida perdidos por discapacidad (AVPD o sigla en inglés DALYs: disability-adjusted life years). Los AVPD se definen como los años perdidos por cualquier desenlace de salud no fatal originado por una enfermedad. Los AVPD más los años de Vida perdidos por muerte prematura (AVPP) configuran los Años de vida saludables perdidos (AVISA). Estos indicadores son una herramienta importante para el análisis situacional y la toma de decisiones en salud pública[63].

[63] Gold MR, Stevenson D, Fryback DG. HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. Annu Rev Public Health. 2002;23:115-34.

5 HIPÓTESIS

- H1: En pacientes con síndrome febril agudo tipo dengue, la administración oral de una dosis de Metilprednisolona disminuye los síntomas y el tiempo perdido (laboral/escolar/realización de actividades habituales) al compararla con placebo.

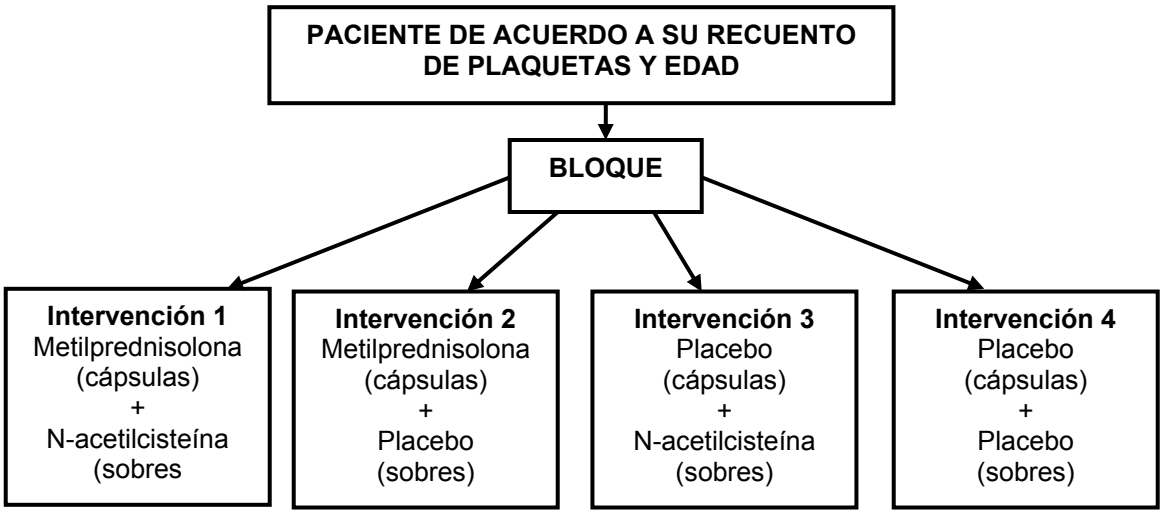
- H2: En la población de estudio la administración oral de dos dosis de N-acetilcisteína disminuye los síntomas y el tiempo perdido (laboral/escolar/realización de actividades habituales) al compararla contra el placebo.

- Ho: En pacientes con síndrome febril agudo tipo dengue las intervenciones mencionadas no tienen efecto sobre los síntomas ni sobre el tiempo perdido (laboral/escolar/realización de actividades habituales) por la enfermedad.

6. DISEÑO

El ensayo clínico es el diseño adecuado para evaluar la eficacia de fármacos. Por esta razón, para resolver los objetivos propuestos se condujo el presente estudio con este tipo de diseño. Adicionalmente, con el deseo de ejecutar la propuesta de una forma eficiente y considerando que las intervenciones a evaluar no tienen un mecanismo de acción similar y que no hay evidencia de que exista alteración en la biodisponibilidad cuando se administran conjuntamente los dos medicamentos, se realizó un Ensayo Clínico Factorial 2 x 2, con enmascaramiento de pacientes, del evaluador y del analista (Figura 1).

Figura 1. Ensayo clínico 2X2, tipos de intervención



Fuente: Piantadosi Steven. Clinicals Trials. A Methodologic Perspective. United States of America. Chapter 15; 1997. p:288-400.

Este estudio se anidó en el proyecto macro “Evaluación de la eficacia y Seguridad de la Metilprednisolona y la N-Acetilcisteína para disminuir la severidad en Dengue", cofinanciado por COLCIENCIAS y la Universidad Industrial de Santander, código 1102-04-16433.

7. POBLACIÓN

Población blanco. Pacientes mayores de 5 años con síndrome febril agudo tipo Dengue en su fase temprana (de menos de 120 horas de evolución a partir del inicio de la fiebre).

Población de estudio. Pacientes mayores de 5 años de edad, residentes en Bucaramanga y su área metropolitana, que consultaron al ISABU, Hospital San Juan de Dios de Girón y la clínica Santa Teresa, o fueron captados como sus contactos, con síndrome febril agudo tipo dengue de menos de 5 días de evolución libres de signos de extravasación plasmática.

Criterios de inclusión

- Historia de fiebre de más de 48 horas y menos de 120 horas, sin causa aparente al examen físico.

- Tolerancia a la vía oral (No haber presentado vómito en tres o más ocasiones en el día de ingreso).

- Puntación mayor o igual a 7 en la escala de diagnóstico clínico.

- Una prueba de diagnóstico rápido inmunocromofotográfico positiva (PanBio Rapid Dengue Test) en pacientes con 3-6 puntos en la escala *.

* La escala de diagnóstico clínico se basó en los hallazgos clínicos y del hemograma de los primeros días de la enfermedad. Se asignó 1 punto por cada uno de los siguientes hallazgos clínicos: Exantema, prueba de

torniquete positiva, artralgias, ausencia de rinorrea y ausencia de diarrea. Además, 3 puntos por leucocitos iguales o menores de 4000 leucocitos/mm^3 en adultos y 4500 en niños; y 2 puntos por presentar un recuento plaquetario igual o menor a 180.000 plaquetas/mm^3 (45). Esta escala fue recientemente validada en otro grupo de pacientes de la zona Metropolitana de Bucaramanga y mostró un área bajo la curva ROC de 86,41% IC95% 81,18 – 91,65 (57).

De acuerdo con datos obtenidos en pacientes de nuestra región, la combinación de estas dos pruebas diagnósticas (Inmunocromatografía y escala clínica) de la forma señalada proporciona una sensibilidad de 77.46%, una especificidad del 75.76% y un VPP de 87.3%.

Criterios de exclusión

- Leucocitosis (recuento de leucocitos mayor o igual a 10.000/mm^3).

- Evidencia de extravasación plasmática, hipotensión o púrpura.

- Trombocitopenia severa (recuento de plaquetas <20.000/mm^3.

- Mujeres en edad reproductiva con amenorrea mayor a 4 semanas.

- Paciente con diagnóstico médico previo de algún tipo de cáncer, SIDA/VIH o desórdenes hematológicos.

NOTA: Adicionalmente, se excluyeron del grupo de cápsulas (metilprednisolona o su placebo) los individuos que presentaran alguna contraindicación para el compuesto activo: pacientes en periodo de lactancia, o con antecedente de enfermedades como diabetes, insuficiencia

suprarrenal, hipertiroidismo, enfermedad cardiaca, cirrosis, ulcera gástrica o duodenal documentada endoscópicamente y enfermedad psiquiátrica.

De igual forma se excluyeron del grupo de sobres (N-acetilcisteína o su placebo) a aquellos pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la N-acetilcisteína, única contraindicación para este fármaco.

7.1 INTERVENCIONES

Los pacientes se asignaron aleatoriamente, estratificados por edad y recuento plaquetario (Ver aleatorización) a una de las siguientes intervenciones (figura 1):

Metilprednisolona (dosis oral única) y Placebo (dos dosis orales con diferencia de 24 horas)

N-Acetilcisteína (dos dosis orales con diferencia de 24 horas) y Placebo (similar a la Metilprednisolona)

Metilprednisolona y N-Acetilcisteína (con las mismas dosis).

Los dos placebos a las mismas dosis.

- **Metilprednisolona:** La dosis única fue de aproximadamente **1.5 mg/kg**. Su presentación fue tabletas de medrol® (metilprednisolona de Pfizer de 16 mg) empacadas en cápsulas de gelatina para conservar el enmascaramiento. La intervención se administró de acuerdo con el esquema del cuadro 5.

Cuadro 5. Número de cápsulas de Metilprednisolona o placebo que recibieron los pacientes de acuerdo a su peso.

Peso del paciente en Kg	# de cápsulas
<14	1
14 - <25	2
25 - <36	3
37 - <47	4
47 - <58	5
58 - <69	6
69 - <80	7
≥80	8

Placebo de metilprednisolona: Elaborado en el Laboratorio del departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia con almidón USP y empacado en cápsulas de gelatina. De igual menara, el número de cápsulas administradas fue asignado de acuerdo al peso del paciente (Ver cuadro 4).

N-acetilcisteína: Se administró a los pacientes de hasta 30Kg **1 sobre/dosis**; entre 30 y 60Kg **2 sobres/dosis**; y >60Kg **3 sobres/dosis**. La intervención se realizó en una dosis día por dos ocasiones cada 24 horas. La presentación fue en sobres blancos marcados con el código, cada sobre contenía 600 mg del principio activo N-acetilcisteína (Fluimucil 600 mg donados por ZAMBON). Para cada código se asignaron 6 sobres.

Placebo de N acetilcisteína: Sobres con polvo granular naranja libre de principio activo, empacados en sobres blancos marcados con un código único. Cada código tenía 6 sobres y fueron suministrados por el laboratorio ZAMBON.

7.2 VARIABLES

Variable independiente o explicatoria: Tipo de tratamiento. . Se analizaron dos grupos. En el primero, intervenido con sobres, se comparó el brazo que recibió NAC contra el que recibió el respectivo placebo. En el Segundo grupo, intervenido con cápsulas, se comparó el brazo que recibió MTP contra el brazo que recibió el respectivo placebo.

Variables dependientes o resultado:

- **Frecuencia del síntoma:** Se tuvo en cuenta, la presencia de los síntomas (cefalea, hiporexia, astenia, mialgias, artralgias, exantema, prurito, tos, rinorrea, síntomas gastrointestinales, síntomas neurológicos, hemorrágicos o relacionados con la hipotensión) en los días 7, 8, 9, 10, 12, 15, 22, 30 y >30 posteriores al inicio de la fiebre.

- **Días perdidos debido a la enfermedad:** Número de días que el paciente faltó a su trabajo (en el caso de los trabajadores) o al estudio (para estudiantes).

- **Días en que los pacientes no pudieron realizar sus actividades habituales:** Esta variable se incorporó con el fin de poder evaluar la discapacidad incluso en aquellos pacientes que no trabajan ni estudian (amas de casa, jubilados, cesantes, niños no estudiantes o adultos mayores).

Variables potencialmente confusoras:

Se consideraron como posible variables confusoras la edad, el género, las horas de evolución de la fiebre, el estado nutricional, las cointervenciones (medicamentos y líquidos consumidos), el recuento de plaquetas y de

leucocitos y el hematocrito; estas se han asociado con la severidad de la enfermedad. Otras variables potenciales confusoras porque pudieran estar relacionadas con los días perdidos o con la actividad son la ocupación y el sitio de atención.

Con la estratificación de los pacientes se controlaron las variables edad y recuento de plaquetas. Así mismo, se esperó que la aleatorización distribuyera no diferencialmente en los grupos de tratamiento las demás variables confusoras.

Ver definición de las variables en el Anexo A. Operacionalización de variables.

7.3 TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO

Para el cálculo del tamaño de la muestra en la evaluación de la Metrilprednisolona se consideró que sólo se justificaría su administración en pacientes con dengue si lograba reducir al menos 2 días la duración de los síntomas. De esta forma considerando una desviación estándar tan alta como de dos días se necesitaría un tamaño de muestra de 16 pacientes tratados con Metilprednisolona y 16 con su correspondiente placebo.

Para el cálculo del tamaño de muestra para evaluar la N-acetilcisteína, puesto que no existen datos previos de su uso en dengue, se extrapolaron datos obtenidos del estudio con pacientes con enfermedad tipo influenza[64]. Entre esta información se tuvo en cuenta la duración de tiempo en cama y la frecuencia de síntomas que esperamos se presente después del día sexto de enfermedad (Cuadro 6).

[64] De Flora S, Grassi C, Carati L, Op. Cit. p. 1535.

Se escogió el tamaño de muestra necesario para evaluar la diferencia prevista para la variable cefalea, que era la que requería la mayor cantidad de pacientes (n=98).

Cuadro 6. Variables tenidas en cuenta para el cálculo del tamaño de muestra de la N-acetilcisteína.

VARIABLE DEPENDIENTE	TRATADOS CON PRINCIPIO ACTIVO	PLACEBO	N	REFERENCIA
Tiempo de duración en cama. Media (DE)	1.8 (±2)	3.2 (±1)	n1= 21 n2= 21	53
Cefalea %	9	34	n1=49 n2= 49	53
Odinofagia %	21	61	n1=28 n2= 28	53
Rinorrea %	15	62	n1=20 n2= 20	53
Tos %	31	62	n1=46 n2= 46	53

Finalmente, se calculó un tamaño de muestra de 108 pacientes (54 pacientes intervenidos con MTP y 54 con NAC, Cuadro 7) teniendo en cuenta un poder del 80%, un nivel de significancia del 5% y pérdidas de un 10%. Para el cálculo se asumió la no existencia de interacción entre los dos medicamentos.

La captación de pacientes se realizó en los centros de atención en salud que aceptaron la participación en el EC (muestreo por conveniencia). A todos los paciente reportados por estos centros que pudieron ser contactados telefónicamente se les propuso ingresar al estudio.

Cuadro 7. Tamaño de muestra seleccionado*.

INTERVENCIÓN	NAC	PLACEBO NAC	TOTAL
MTP	27	27	**54**
Placebo MTP	27	27	**54**
TOTAL	**54**	**54**	**108**

*Para efecto de comparación, los grupos de interés en este estudio son: 1. El grupo de pacientes intervenidos con sobres (total de pacientes intervenidos con NAC (n=54) vs total de pacientes intervenidos con su placebo (n=54)) y 2. El grupo de pacientes intervenidos con cápsulas (total de pacientes intervenidos con MTP (n=54) vs total de pacientes intervenidos con su placebo (n=54)).

7.4 ALEATORIZACION

Con el fin de mantener en cada estrato un balance de las cantidades de pacientes tratados con cada tipo de intervención, la aleatorización se realizó en bloques de 4, de tal forma que por cada 4 pacientes intervenidos en un estrato específico se tuvo 1 paciente tratado con NAC+placebo, 1 con MTP+placebo, 1 con placebo+placebo y otro con MTP+NAC.

Con estos cuatro posibles tratamientos se generaron hasta 24 permutaciones de bloques de cuatro, que se enumeraron de 1 a 24. Posteriormente se generaron, en el computador, 4 listas de 25 bloques seleccionados aleatoriamente con reemplazo. Esto generó entonces 100 códigos de tratamiento para cada estrato. Este procedimiento se realizó para los dos centros de atención de pacientes, la clínica Santa Teresa y para el grupo de atención domiciliaria.

De tal forma que cada médico de cada centro tuvo en su poder 4 listas aleatorias que aplicó para cada uno de los siguientes estratos teniendo en cuenta la edad y el conteo de plaquetas en un hemograma de las últimas 24 horas:

- Pacientes menores de 15 años con más de 100.000 plaquetas/ mm^3.
- Pacientes mayores e iguales a 15 años con más de 100.000 plaquetas/ mm^3.
- Pacientes menores de 15 años con un recuento plaquetario ≤100.000 plaquetas/mm^3.
- Pacientes mayores e iguales de 15 años con un recuento plaquetario ≤100.000 plaquetas/mm^3.

Una vez se evaluó el paciente, este aceptó participar en el estudio y el médico verificó los criterios de inclusión y de exclusión, el individuo se clasificó en un estrato de acuerdo a sus datos de hemograma y edad y se le administró la intervención empleando consecutivamente la lista correspondiente.

Con el fin de mantener el enmascaramiento, las listas de números fueron generadas por la ingeniera del proyecto, quien era la única persona que conocía que intervenciones contenía cada código de tratamiento durante el periodo de recolección de la información. Así mismo, los médicos evaluadores desconocían los detalles del proceso de aleatorización para garantizar que la evaluación clínica fuera enmascarada.

7.5 CAPTACIÓN Y SEGUIMIENTO

La captación se realizó a través de dos mecanismos de acuerdo al sitio de captación:

En la clínica Santa Teresa se contó con un médico en consulta oportuna quien atendía los casos con síndrome febril agudo, los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que no presentaban criterios de exclusión fueron invitados a participar en el estudio. El seguimiento de estos

pacientes se realizó en el consultorio de lunes a sábado. Los días domingo los pacientes fueron visitados por el médico en su domicilio. Si un paciente no asistía a su control diario también fue visitado en la casa.

En los centros de captación de la Red pública se realizó la captación a partir del informe diario por parte del personal de enfermería de los centros de salud que atienden consulta de urgencias (Toledo Plata, Rosario, Mutis, Girardot, HLN, Hospital San Juan de Dios de Girón) de pacientes que consultaron por SFA y a los cuales no se les encontró un foco aparente de infección. Estos pacientes fueron contactados telefónicamente y se les invitó a participar en el estudio. Desde el inicio estos pacientes fueron evaluados y seguidos diariamente en su domicilio.

Una vez se les invitó a participar en el estudio se procedió en todos los casos de la siguiente forma:

Previa solicitud de consentimiento informado para conocer la etiología de la fiebre (consentimiento informado 1) se les realizó una entrevista estandarizada que contenía preguntas sobres datos demográficos, antecedentes y sintomatología. Posteriormente, se les realizó un examen físico completo y se les tomó bajo técnicas de asepsia y con agujas y tubos estériles al vacío, en un tubo con anticoagulante (EDTA), 4ml de sangre, con esta muestra se realizó un hemograma automatizado en el equipo ADVIA 60 del Laboratorio Clínico de la Facultad de salud de la UIS. Adicionalmente, se tomaron dos tubos secos al vacío, que fueron utilizados para obtener suero y realizar la prueba de PANBIO.

Las muestras tomadas fueron remitidas por el médico, desde el domicilio del paciente o desde el centro de captación, al Laboratorio Clínico de la Universidad junto con un formato de envío de muestras diligenciado por él

(Anexo I). El formato contenía las características de la escala junto con otras variables; esto con el fin de mantener el desconocimiento de las características de la escala por parte del médico y evitar sesgo de selección. La Bacterióloga del proyecto procedió de acuerdo con el puntaje de la escala mencionada previamente de la siguiente forma:

- Pacientes con menos de tres puntos en la escala fueron excluidos por presentar una muy baja probabilidad de tener la enfermedad. Lo anterior permitió un uso eficiente del recurso de la prueba rápida para dengue.

- Pacientes con 3 y hasta 6 puntos en la escala fueron evaluados con la prueba rápida. Cuando la prueba era negativa se excluían. Cuando era positiva, la bacterióloga reportaba al médico que el paciente era "intervenible", para que se le solicitara el consentimiento informado (consentimiento informado 2) y se realizara la intervención.

- Pacientes con 7 o más puntos no se les realizaba prueba de rápida de panbio. La bacterióloga le reportaba al médico que el paciente era "intervenible" para que previa firma de consentimiento informado se realizara la intervención.

Una vez el paciente se intervino se le realizó un control médico diario hasta ocho días calendario a partir de la fecha del inicio de la fiebre. En cada evaluación se realizó una anamnesis y un examen físico completo con el fin de hallar desenlaces y de detectar efectos adversos de los fármacos. Así mismo, a las 24, 48 y 72 horas postintervención se tomó un nuevo hemograma. Además, a las 48 y 72 horas postintervención se tomó, una muestra de suero con el fin de cuantificar algunos marcadores bioquímicos de severidad (para el estudio macro).

Prolongación del seguimiento médico diario. El seguimiento médico diario se suspendió al octavo día, a menos que el paciente hubiese presentado alguna de las siguientes condiciones; en tal caso se continuó el seguimiento clínico hasta su resolución con realización de un hemograma diario:

- Recuento de plaquetas ≤120000/mm^3.

- Manifestaciones hemorrágicas espontáneas (sangrado gastrointestinal, gingivorragia, epistaxis, hematuria, petequias, hematomas o púrpura)

- Signos de extravasación plasmática: Viraje mayor al 10% del hematocrito, hallazgos al examen físico de derrame pleural o ascitis.

- Alteraciones hemodinámicas (hipotensión, taquicardia, ortostatismo o deshidratación grado II – III).

Seguimiento durante la convalecencia. A los pacientes que presentaron síntomas después de la última evaluación se les realizó un seguimiento telefónico dos días después de la última visita médica. Los que persistieron con síntomas fueron llamados nuevamente cada tercer día hasta que se resolvieron todos los síntomas o hasta cumplir 30 días después del inicio de la fiebre. En cada llamada se preguntaban los síntomas del día anterior y del día en cuestión.

DETECCION Y MANEJO DE LAS POTENCIALES EVENTO ADVERSOS

Luego de la administración del medicamento y diariamente, el médico evaluó de forma sistemática al paciente para vigilar la aparición de sibilancias o de

dificultad respiratoria, así como de signos de hipersensibilidad tales como, presencia de exantema pruriginoso o de lesiones en mucosas.

7.6 INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS ADICIONALES A DISCRECIÓN DEL MÉDICO TRATANTE.

Para realizar el manejo adicional y para tomar la decisión de remitir de urgencia al centro captador el personal del proyecto siguió las indicaciones de la guía de la Secretaría de Salud y Ambiente de Bucaramanga para el manejo del paciente con dengue. Así mismo, se recomendó a los médicos tratantes de las instituciones participantes seguir las recomendaciones de estas guías para el uso de otras intervenciones terapéuticas como la hospitalización del paciente, soporte de líquidos endovenosos, otras medicaciones, la indicación de transfusiones de hemoderivados y el traslado a unidades de cuidado intensivo. Aunque estas decisiones fueron a discreción del médico tratante, se registraron y fueron tenidas en cuenta en el análisis, pues el paciente se siguió incluso de forma intrahospitalaria.

7.7 RECOLECCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Inicialmente la información se registró en un cuestionario estándar de ingreso, con datos de identificación e información clínica pertinente. A partir de entonces se obtuvo un registro clínico y de laboratorio diario durante el periodo de seguimiento. Esta información se registró en un formato día a día y se transcribió junto con las mediciones de parámetros hematológicos a una base de datos elaborada con el programa Access 2003. Se realizó doble digitación y se confrontaron las bases a través de la opción validate del programa EPI INFO 6 (Versión 6.04d). Se corrigieron las inconsistencias a partir del formato original.

7.8 ANALISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico Stata 9 y se hizo análisis por intención de tratamiento.

Inicialmente, se realizó una descripción de la población de donde se obtuvieron los participantes que finalmente fueron intervenidos. Después se evaluó la normalidad de las variables continuas y se reportó su media y desviación estándar (DE) en las variables normales o su mediana y recorrido si la distribución no fue normal.

Posteriormente, se verificó si la distribución de las potenciales variables confusoras estuvo balanceada en los grupos de tratamiento comparando el brazo de MTP contra el brazo de su placebo (control) y, por otra parte, el brazo de NAC contra el de su respectivo placebo (control).

Para lo anterior se emplearon la prueba *t de Student* para las variables continuas con distribución normal o la prueba de Mann- Whitney para las variables continuas con $p<0,05$ en la prueba de normalidad.

En el caso de las variables categóricas se mostró la frecuencia y se compararon los brazos de cada grupo de intervención con la prueba exacta de Fisher. Se hizo este análisis teniendo en cuenta dos escenarios, en el primero cuando se encontró alguna variable que difirió estadísticamente entre los brazos de tratamiento ($p<0,05$) se tuvo en cuenta posteriormente para ajustar las medidas de asociación; en el segundo se ajustó por aquellas variables que en la evaluación basal tuvieron una p (<0,20) y que modificaron el estimado en más del 10%.

Para evaluar el efecto de los medicamentos se compararon las frecuencias de los síntomas (en los días postratamiento escogidos) entre los brazos de cada grupo de intervención, para esto se utilizó la prueba Chi cuadrado, se obtuvo el Riesgo Relativo (RR) con su Intervalo de confianza de 95% y se calculó la reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar (NNT). También se comparó los días de trabajo y estudio perdidos con la prueba de Mann-Withney. Adicionalmente, para ajustar por las variables distribuidas de forma no balanceada se realizó análisis de regresión binomial.

Se realizó además análisis de sobrevida para comparar la velocidad de desaparición de los síntomas y la velocidad de recuperación de la actividad habitual en los dos grupos de tratamiento; se hizo análisis de Cox para ajustar por las variables disbalanceadas. Se verificó el cumplimiento de la asunción de riesgos proporcionales.

Para evaluar la seguridad de los medicamentos se compararon las frecuencias de eventos adversos en los brazos de los grupos de tratamiento con la prueba exacta de Fisher.

El análisis se realizó empleando códigos seleccionados al azar para los grupos de intervención (conocidos únicamente por la Ingeniera de sistemas del proyecto), de tal forma que el autor estuvo enmascarado hasta el final del análisis.

Finalmente, se exploró la existencia de interacción entre los medicamentos a través de la comparación de los grupos tratados con MTP+NAC y Placebo+placebo. Para observar el posible efecto de interacción sobre los síntomas primero se calculó RR con IC de confianza de 95%. Luego se realizó análisis estratificado y la prueba de homogeneidad de Mantel y Haenszel para confirmar la existencia de la interacción (Anexo K).

7.9 POTENCIALES SESGOS

Para evitar sesgos de selección se realizaron esfuerzos para limitar las pérdidas durante el seguimiento, si el paciente no se encontró el día de la llamada telefónica, se insistió el mismo día o el día siguiente en el esfuerzo de evitar abandonos en el estudio.

Adicionalmente, para prevenir sesgos de información se enmascararon tanto los pacientes como los evaluadores (médico de seguimiento diario y de seguimiento telefónico) mediante la presentación idéntica de los placebos y los principios activos; también se estandarizaron las preguntas para que se realizaran en forma sistemática a todos los pacientes.

Para evitar sesgos de confusión, se realizó aleatorización estratificada por las dos principales variables confusoras, recuento plaquetario (que hace parte de la definición de severidad de dengue) y edad. Las demás variables potencialmente confusoras se esperaba que quedaran homogéneamente distribuidas con la aleatorización. Sin embargo, cuando se encontró una variable significativamente mal distribuida ésta se incluyó en un modelo binomial para ajustar los estimados.

7.10 DISPOSICIONES ETICAS VIGENTES

Según la resolución 008430 de 1993, el presente estudio, por incluir en su componente experimental la asignación aleatoria a esquemas terapéuticos, calificó como “Investigación con riesgo mayor que el mínimo”. Sin embargo, los fármacos evaluados han sido ampliamente utilizados por décadas, las dosis de metilprednisolona y de N-acetilcisteína correspondieron a dosis evaluadas en otros estudios con las cuales se ha observado efecto positivo, cada una de las intervenciones se hizo con una dosis calculada por peso y

por vía oral bajo monitoreo médico, todo lo anterior hizo que el balance beneficio/riesgo fuese positivo.

En cumplimiento del principio de autonomía, para su ingreso al estudio, cada paciente hizo dos procesos de consentimiento informado. Inicialmente se solicitó, la autorización para tomar las muestras requeridas para verificar los criterios de inclusión (Ver anexo C). El segundo consentimiento se tomó para la autorización de las intervenciones, pero su solicitud dependió de los resultados iniciales, es decir si el paciente fue finalmente elegible (Anexo D).

Para incluir pacientes de 5 a 18 años, se les pidió el consentimiento informado a uno de sus padres o al acudiente, previa explicación al paciente y a sus padres o acudientes los riesgos para la salud derivados del estudio. Cuando fue posible, porque el menor comprendió el significado del proyecto y sabía leer y escribir, se le solicitó al menor de edad que también firmara el consentimiento.

El costo de las intervenciones y del seguimiento fue asumido en su totalidad por el proyecto. Adicionalmente, con el fin de que quedara muy claro las intervenciones y las instrucciones precisas de cuando el paciente debía consultar de urgencia por presentar signos de alarma, se le entregó a cada paciente el Volante: **Lo que usted debe saber sobre el dengue** (Anexo E).

Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander y por el INVIMA (Anexo B).

Se declara que no hubo conflictos de intereses en el desarrollo de este estudio.

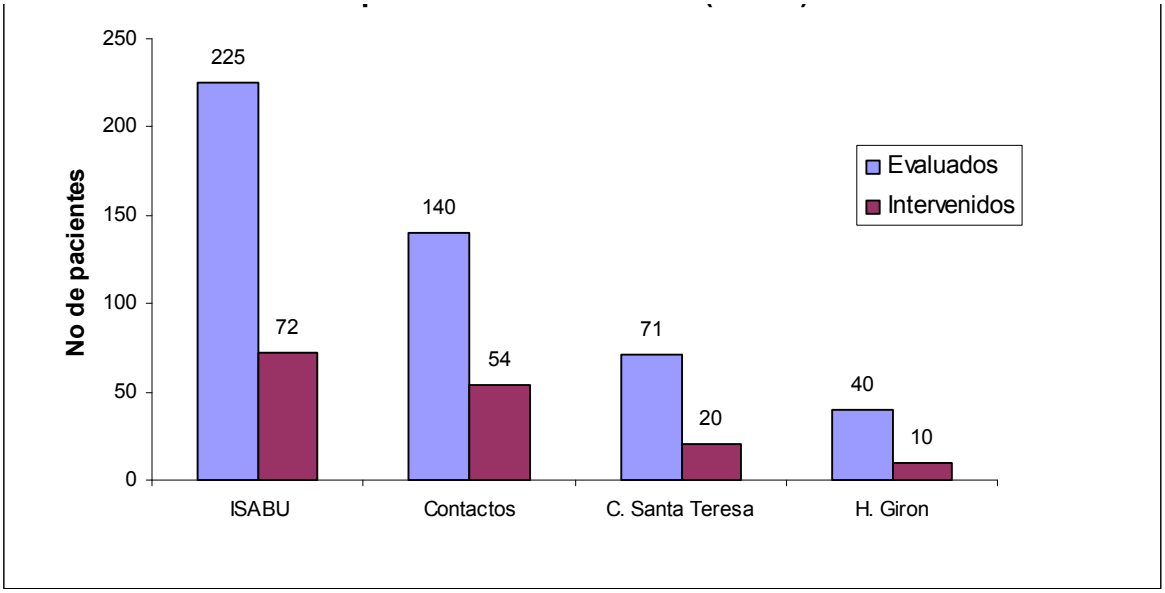
8. PRESUPUESTO

El estudio se anidó en el proyecto “Evaluación de la eficacia y Seguridad de la Metilprednisolona y la N-Acetilcisteina para disminuir la severidad en Dengue", cofinanciado por COLCIENCIAS y la Universidad Industrial de Santander, código 1102-04-16433. Sin embargo, se realizó el ejercicio de calcular el costo del proyecto si se hubiese desarrollado exclusivamente para resolver la pregunta de investigación de esta tesis. El costo hubiese sido 232.349.760 pesos (Anexo F).

9. RESULTADOS

Descripción de la población y la muestra. Entre julio de 2006 y enero de 2008 se evaluaron 476 sujetos provenientes de 4 centros de captación; la mayoría de estos no cumplieron con los criterios de inclusión (escala clínica diagnóstica o prueba serológica rápida para dengue) (Figura 3). 167 individuos fueron elegibles y 156 aceptaron la intervención, 48 sujetos más de lo estimado como tamaño de muestra para este subestudio (Figura 2 y cuadro 7). Los sujetos intervenidos fueron seguidos con evaluación clínica diaria hasta al menos el octavo día de enfermedad. Posteriormente se realizó seguimiento telefónico hasta que refirieron estar asintomáticos o hasta que pudieron ser contactados, para un total 1208 días de seguimiento.

Figura 2. Distribución por centro de captación de potenciales pacientes intervenibles (n = 476)



Nota: ISABU: Instituto de Salud de Bucaramanga. Contactos: familiares o conocidos de pacientes previamente evaluados en el estudio.

De los 156 pacientes intervenidos, 128 (82,05%) ingresaron al estudio por cumplir el criterio de inclusión de un valor en la escala clínica de diagnóstico para dengue igual o superior a 7 puntos y 28 (17,95%) por presentar IgM positiva en la prueba rápida de inmunocromatografía para dengue.

El promedio de horas de fiebre al ingreso al estudio fue de 82,2 horas (Cuadro 8). Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea, el escalofrío, la astenia, la hiporexia, las mialgias y las artralgias. Así mismo, el exantema y el prurito fueron reportados por cerca de la mitad y la tercera parte de los pacientes, respectivamente (Cuadro 9).

Los síntomas respiratorios fueron menos frecuentes, presentándose rinorrea en el 29% y tos en el 39,4% de los pacientes, frecuencia similar a la del vómito (37,8%) y la diarrea (31,6%) (Cuadro 9).

Las hemorragias espontáneas se presentaron en menor frecuencia (menor al 18%), siendo la Metrorragia la hemorragia más común seguida de la gingivorragia no espontánea (Cuadro 9).

Entre los signos evaluados los más frecuentemente encontrados fueron el exantema, la prueba de torniquete positiva y la deshidratación. Además se encontró dolor abdominal a la palpación en un porcentaje importante de pacientes (50,3%). Otros signos encontrados con menor frecuencia fueron la hipotensión ortostática (17,4%), las petequias (9%) y la hepatomegalia (2,6%) (Cuadro 9).

En cuanto a las cointervenciones se observó que el acetaminofen fue el medicamento más frecuentemente utilizado por los pacientes (97.4%). En segundo lugar se encuentran los AINES (42.6%), seguidos de antibióticos (13,5%). También se observó que un porcentaje menor de pacientes

recibieron medicamentos de forma Intramuscular o endovenosa cuyo nombre no recuerdan o no saben (10,3%) (Cuadro 9).

Al evaluar el impacto de la enfermedad sobre la actividad habitual se encontró que solamente el 12,9% de los individuos estaban desarrollando sus actividades de manera normal y que el 72,9% de los pacientes habían tenido que suspender completamente sus actividades habituales por la enfermedad.

De igual forma, el 59,3% habían tenido que permanecer en cama más del 50% del día debido a su sintomatología al ingreso y sólo el 16,8% no lo había requerido al momento del ingreso al estudio (Cuadro 9).

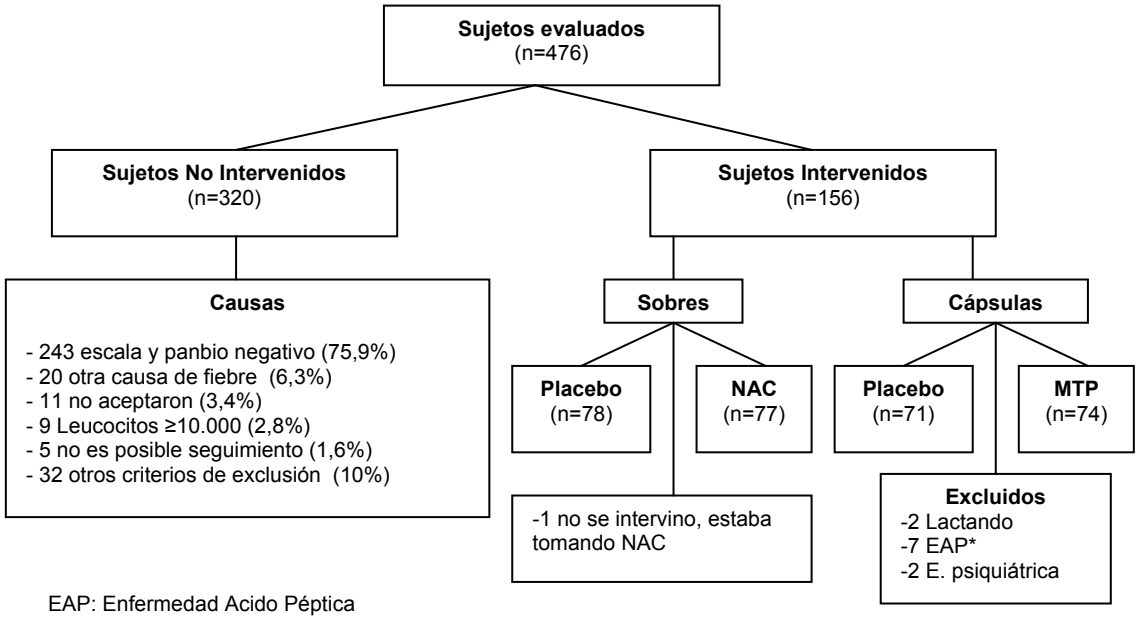
En suma, entre los 102 pacientes, que estaban estudiando o trabajando al momento del ingreso al estudio, se perdieron 649 días de trabajo o de estudio. Si se adicionan los días perdidos por alteración de la actividad habitual que realizan aquellos pacientes que no trabajan o estudian, en total 146 pacientes perdieron 991 días. Esto daría un estimado para este grupo de pacientes de 1,86 AVPD por cada 100 pacientes que sufren dengue.

10. INTERVENCIONES

De los 155 sujetos intervenidos en el grupo de sobres (NAC o su placebo), 139 (89,68%) tomaron las dos dosis de la intervención, 13 (8,39%) solamente tomaron la primera dosis, 2 (1,29%) tomaron la segunda dosis incompleta y 1 (0,65%) paciente no aceptó tomar la intervención. Del total de individuos intervenibles, 11 sujetos tenían contraindicación para la Metilprednisolona, por lo anterior a estos pacientes no se les administraron las cápsulas (de placebo o MTP) (Figura 3). De los 145 sujetos intervenidos con tabletas, 136 (87,18%) recibieron la dosis completa, 5 (3,21%) tomaron menos dosis de la indicada para su peso y 4 no aceptaron tomar el medicamento (2,56%).

El análisis se condujo por intención de tratamiento, es decir se analizó la información de los 155 individuos asignados a NAC o su placebo y de 145 individuos asignados a MTP o su placebo (Cuadro 7.1).

Figura 3. Distribución de los individuos captados en el estudio.



EAP: Enfermedad Acido Péptica

Cuadro 7.1. Pacientes intervenidos en el estudio. AIT.

Pacientes intervenidos con MTP o su placebo (cápsulas)			
	NAC	**Placebo NAC**	**Total**
MTP	39	35	74*
Placebo MTP	35	36	71*
Pacientes intervenidos con NAC o su placebo (sobres)			
	MTP	**Placebo MTP**	**Total**
NAC	40	37	77‡
Placebo NAC	39	39	78

* 11 pacientes fueron excluidos del grupo de cápsulas por presentar contraindicación (6 de MTP y 5 de su placebo).

‡1 paciente fue excluido del grupo de sobres porque al ingreso al estudio estaba tomando NAC.

10.1 EVALUACIÓN DE LA NORMALIDAD DE LAS VARIABLES CONTINUAS

Se evaluó la distribución de las variables medidas en la evaluación basal de los pacientes intervenidos (cuadro 8). La edad, las porciones de líquido consumido, el índice de masa corporal (IMC), la presión de pulso y los recuentos de leucocitos y plaquetas no presentaron una distribución normal, por lo que se compararon en el análisis con la prueba de Mann-Whitney.

De igual forma las variables dependientes días de trabajo o de estudio perdidos por la enfermedad y horas de hospitalización tampoco se distribuyeron normalmente. La cuadro 8 muestra la mediana y el recorrido

para las variables arriba mencionadas. De las otras variables, distribuidas normalmente, se enseña la media y su desviación estándar (DE).

Cuadro 8. Evaluación de la normalidad de las variables continuas de los pacientes intervenidos (n=156).

Variable		Media o mediana	DE o recorrido	Valor p
Evaluación basal				
Edad	años	19	(6-77)	0,0000
Porciones de líquido consumido el día de intervención (n=142)		9	(0-24)	0,0012
Horas de fiebre		82,2	(18,8)	0,0692
Frecuencia Respiratoria	resp/min	20,97	4,87	0,0644
Temperatura	C^o	36,81	0,97	0,2462
Frecuencia Cardiaca	Lat/min	81,47	15,34	0,2008
Presión Arterial Sistólica	mmHg	115,92	14,14	0,1143
Presión Arterial Diastólica	mmHg	72,64	9,19	0,1153
Presión Arterial Mediana	mmHg	87,07	9,93	0,2970
Presión de pulso	mmHg	43,33	10,46	0,0593
Indice de Masa Corporal		19,46	(2,18-56,98)	0,000
Hemoglobina	gm/dL	14,6	1,43	0,2049
Hematocrito	%	42,57	4,13	0,6835
Plaquetas	plaq/mm^3	153500	(25000-488000)	0,0000
Leucocitos	leuc/mm^3	2900	(1200-9100)	0,0000
Variables dependientes				
Días de trabajo o estudio perdidos n=102		5	(0-20)	0,0000
Horas de hospitalización (n=17)		46	(4-144)	0,0247

10.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES EN EL GRUPO INTERVENIDO CON SOBRES.

El cuadro 9 muestra la distribución de las diferentes variables clínicas y de laboratorio en el grupo de los intervenidos con NAC o con su placebo (grupo control). Se intervinieron 78 sujetos con placebo y 77 con NAC. No se encontraron diferencias en la distribución de los síntomas, los signos ni las cointervenciones.

El análisis por lugar de captación y ocupación (estudiante, empleado, cesante, ama de hogar o trabajador independiente), tampoco mostró

desequilibrio entre los brazos (p=0,928 y p=0,109, respectivamente) (Anexo K). Solamente se observó una distribución diferencial al ingreso en el estado de la actividad habitual que realiza en el individuo diariamente (p=0,037), por lo cual se ajustaron los resultados por esta variable.

Cuadro 9. Distribución basal de las variables en el grupo intervenido con NAC o con su placebo, AIT (n=155).

Variable	**Control (n=78)**	**NAC (n=77)**	**Valor p**
Edad Mediana	18	22	0,3990*
Género Hombre n (%)	40 (51,28)	33 (42,86)	0,336
Horas de fiebre al ingreso	81,45 ± 18,56	83,48 ± 18,72	0,4986‡
Porciones de líquidos ingeridos el día de la intervención (n=141)	9	9	0,5013*
Medicamentos n (%)			
Acetaminofen	77 (100)	74 (96,1)	0,245
ASA	2 (2,6)	5 (6,5)	0,276
Dipirona	5 (6,4)	6 (7,8)	0,765
Diclofenac	25 (32,1)	29 (37,7)	0,503
Ibuprofeno	9 (11,5)	8 (10,4)	1
Otro AINE	2 (2,6)	1 (1,3)	1
Algún AINE	34 (43,6)	32 (41,6)	0,871
Líquidos Endovenosos	2 (2,6)	2 (2,6)	1
Suero de Rehidratación Oral	9 (11,5)	4 (5,2)	0,246
Antibiótico	11 (14,1)	10 (13)	1
Antihistamínico	6 (7,7)	2 (2,6)	0,276
Medicamento IM que no recuerda	5 (6,4)	6 (7,8)	0,765
Medicamento IV que no recuerda	2 (2,6)	3 (3,9)	0,681
Vitamina C	10 (12,8)	7 (9,1)	0,609
Metoclopramida	5 (6,4)	5 (6,5)	1

Cuadro 9. Distribución basal de las variables en el grupo intervenido con NAC o su placebo, AIT (n=155). Continuación.

Variable	**Control (n=78)**	**NAC (n=77)**	**Valor p**
Síntomas n (%)			
Cefalea	75 (96,2)	71 (92,2)	0,327
Dolor retroocular	44 (56,4)	51 (66,2)	0,186
Mialgias	66 (84,6)	67 (87)	0,819
Artralgia	55 (70,5)	59 (76,6)	0,467
Escalofrio	71 (91)	74 (96,1)	0,327
Hiporexia	67 (85,9)	68 (88,3)	0,811
Dolor o ardor de garganta	25 (32,1)	29 (37,7)	0,449

Variable	Control (n=78)	NAC (n=77)	Valor p
Tos	34 (43,6)	27 (35,1)	0,325
Rinorrea u obstrucción nasal	19 (24,4)	26 (33,8)	0,219
Exantema	41 (52,6)	37 (48,1)	0,631
Prurito	24 (30,8)	33 (42,9)	0,136
Nauseas	61 (78,2)	56 (72,7)	0,460
Vómito	30 (38,5)	27 (35,1)	0,740
Diarrea	24 (30,8)	25 (32,5)	0,864
Dolor abdominal	39 (50)	41 (53,3)	0,749
Somnolencia	59 (75,6)	49 (63,6)	0,118
Astenia	74 (94,9)	69 (89,6)	0,169
Gingivorragia espontánea	1 (1,3)	1 (1,3)	1
Gingivorragia no espontánea	7 (9)	8 (10,4)	0,793
Epistaxis espontánea	4 (5,1)	1 (1,3)	0,367
Epistaxis no espontánea	5 (6,4)	3 (3,9)	0,719
Hematemesis	2 (2,6)	0	0,497
Melenas	0	3 (3,9)	0,120
Rectorragia	1 (1,3)	2 (2,6)	0,620
Metrorragia	5 (13,5)	2 (4,6)	0,237
Menorragia	0	1 (2,3)	1
Otras hemorragias	3 (3,9)	1(1,3)	0,620
Actividad Habitual n (%)			
Normal	7 (9,21)	13 (16,88)	**0,037**
Disminuida	6 (7,89)	14 (18,18)	
Suspendida	63 (82,89)	50 (64,94)	
Permanencia en cama n (%)			
Nada	9 (11,69)	17 (22,08)	0,298
<50% del día	10 (12,99)	12 (15,58)	
50% del día	6 (7,79)	6 (7,79)	
>50% del día	52 (67,53)	42 (54,55)	

Cuadro 9. Distribución basal de las variables en el grupo intervenido con NAC o su placebo, AIT (n=155). Continuación.

Variable	Control (n=78)	NAC (n=77)	Valor p
Signos n (%)			
Deshidratación	47 (60,3)	43 (55,8)	0,627
Piel fría y pálida	1 (1,3)	1 (1,3)	1
Hipotensión ortostática	17 (21,8)	10 (13)	0,204
Edema parpebral	15 (19,2)	6 (7,8)	0,059
Fascies abotagadas	1 (1,3)	0	1
Edema Miembros Inferiores	1 (1,3)	1 (1,3)	1
Hepatomegalia	4 (5,1)	0	0,120
Dolor abdominal	38 (48,7)	40 (52,6)	0,633
Prueba de torniquete	49 (62,8)	54 (70,1)	0,396
Petequias	9 (11,5)	6 (7,8)	0,588
Otra hemorragia	3 (3,9)	1 (1,3)	0,620
Exantema	65 (83,3)	62 (80,5)	0,681

FR	resp/min	21,3 ± 4,6	20,6 ± 5,2	0,3656‡
Temperatura	C^{o}	36,9 ± 1	36,7 ± 0,9	0,4048‡
FC	Lat/min	80,5 ± 13,9	82,5 ± 16,7	0,4173‡
PAS	mmHg	115,98 ± 12,2	115,9 ± 15,96	0,9546‡
PAD	mmHg	72,9 ± 8,1	72,4 ± 10,2	0,7254‡
PAM	mmHg	87,3 ± 8,6	86,9 ± 11,1	0,8075‡
Presión de pulso	mmHg	44	42	0,9714*
IMC	Mediana	19,25	20,27	0,5049*
Necesidad de remitir		1 (1,3)	2 (2,6)	0,620
Variables de laboratorio				
Plaquetas	Mediana	142000	160000	0,1046*
Leucocitos	Mediana	2900	3000	0,2219*
Hemoglobina	(Media ± DE)	14,77 ± 1,33	14,41 ±1,51	0,1170‡
Hematocrito	(Media ± DE)	43,13 ± 4,01	41,96 ± 4,2	0,0800‡

Para las variables categóricas se reporta p de Fisher
*Prueba de Mann-Whitney
‡Prueba de t

FR: Frecuencia Respiratoria. FC: Frecuencia Cardiaca. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. PAM: Presión Arterial Media. Índice de Masa Corporal: IMC.

11. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES EN EL GRUPO INTERVENIDO CON CÁPSULAS.

En este grupo se intervinieron 74 pacientes con Metilprednisolona y 71 con su respectivo placebo (brazo control), con una mediana de edad de 19 y 18 años respectivamente. Todas las variables evaluadas tanto clínicas como de laboratorio, que se relacionan con la historia natural o con la severidad de la enfermedad, se distribuyeron homogéneamente en los dos brazos Cuadro 10). La ocupación y el centro de captación, que podrían relacionarse con el tiempo de discapacidad, también se distribuyeron adecuadamente (p=0,260 y p=0,992, respectivamente) (Anexo K).

Cuadro 10. Distribución de las diferentes variables en el grupo intervenido con Metilprednisolona o con su placebo. AIT (n=145).

Variable	**Control (n=71)**	**Metilprednisolona (n=74)**	**Valor p**
Edad Mediana	18	19	0,7321*
Género Hombre n (%)	37 (52,1)	33 (44,6)	0,408
Horas de fiebre al ingreso	82,18 ± 17,96	83,01 ± 19,09	0,7885‡
Porciones de líquidos ingeridos el día de intervención (n=141)	9	9	0,6013*
Medicamentos n (%)			
Acetaminofen	67 (95,7)	73 (98,7)	0,356
ASA	4 (5,6)	3 (4,1)	0,715
Dipirona	3 (4,2)	7 (9,5)	0,327
Diclofenac	25 (35,2)	24 (32,4)	0,729
Ibuprofeno	9 (12,7)	7 (9,5)	0,603
Otro AINE	2 (2,8)	2 (2,7)	1
Algún AINE	32 (45,1)	30 (40,5)	0,617
Líquidos Endovenosos	2 (2,8)	2 (2,7)	1
Suero de Rehidratación Oral	5 (7)	7 (9,5)	0,765
Antibiótico	10 (14,1)	12 (16,2)	0,818
Antihistamínico	3 (4,2)	4 (5,4)	1
Medicamento IM que no recuerda	6 (8,5)	5 (6,8)	0,762
Medicamento IV que no recuerda	1 (1,4)	4 (5,4)	0,367
Vitamina C	4 (5,6)	12 (16,2)	0,062
Metoclopramida	7 (9,9)	3 (4,1)	0,203

Cuadro 10a. Distribución de las diferentes variables en el grupo intervenido con Metilprednisolona o con su placebo. AIT (n=145). Continuación.

Variable	**Control (n=71)**	**Metilprednisolona (n=74)**	**Valor p**
Síntomas n (%)			
Cefalea	71 (100)	74 (100)	0,742
Dolor retroocular	45(63,4)	42 (56,8)	0,395
Mialgias	58 (81,7)	65 (87,8)	0,358
Artralgia	51 (71,8)	52 (70,3)	0,857
Escalofrio	67 (94,4)	68 (91,9)	0,746
Hiporexia	62 (87,3)	64 (86,5)	1
Dolor o ardor de garganta	20 (28,2)	31 (41,9)	0,083
Tos	28 (39,4)	29 (39,2)	1
Rinorrea u obstrucción nasal	20 (28,2)	22 (29,7)	0,857
Exantema	32 (45,1)	38 (51,4)	0,507
Prurito	25 (35,2)	26 (35,1)	1
Nauseas	54 (76,1)	54 (73)	0,707
Vómito	26 (36,6)	28 (37,8)	1
Diarrea	21 (29,6)	25 (33,8)	0,598
Dolor abdominal	33 (46,5)	38 (51,4)	0,619
Somnolencia	51 (71,8)	51 (69)	0,720
Astenia	67 (94,4)	66 (89,2)	0,209
Gingivorragia espontánea	1 (1,4)	0	0,490
Gingivorragia no espontánea	8 (11,3)	6 (8,1)	0,582
Epistaxis espontánea	3 (4,2)	2 (2,7)	0,677
Epistaxis no espontánea	2 (2,8)	5 (6,8)	0,442
Hematemesis	1 (1,4)	0	0,490
Melenas	2 (2,8)	1 (1,4)	0,615
Rectorragia	2 (2,8)	1 (1,4)	0,615
Metrorragia	4 (11,8)	3 (7,5)	0,696
Menorragia	0	1 (2,6)	1
Otras hemorragias	2 (2,8)	1 (1,4)	0,615
Actividad Habitual n (%)			
Normal	9 (12,86)	9 (12,33)	1
Disminuida	9 (12,86)	10 (13,70)	
Suspendida	52 (74,29)	54 (73,97)	
Permanencia en cama n (%)			
Nada	10 (41,67)	14 (58,33)	0,509
<50% del día	12 (16,90)	10 (13,70)	
50% del día	4 (5,63)	8 (10,96)	
>50% del día	45 (63,38)	41 (56,16)	

Cuadro 10b. Distribución de las diferentes variables en el grupo intervenido con Metilprednisolona o con su placebo. AIT (n=145). Continuación.

Variable		Control (n=71)	Metilprednisolona (n=74)	Valor p
Signos	n (%)			
Deshidratación		40 (56,3)	43 (58,1)	0,868
Piel fría y pálida		0	2 (2,7)	0,497
Hipotensión ortostática		13 (18,3)	13 (17,6)	1
Edema parpebral		10 (14,1)	10 (13,5)	1
Fascies abotagadas		0	0	
Edema Miembros Inferiores		0	1(1,4)	1
Hepatomegalia		3 (4,2)	1 (1,4)	0,360
Dolor abdominal		33 (47,1)	36 (48,7)	0,869
Prueba de torniquete		46 (64,8)	51 (68,9)	0,724
Petequias		5 (7)	8 (10,8)	0,564
Otra hemorragia		0	4 (5,4)	0,120
Exantema		58 (81,7)	61 (82,4)	1
FR	resp/min	21,4 ± 4,9	20,4 ± 4,7	0,2297‡
Temperatura	C^o	36,99 ± 0,98	36,7 ± 0,98	0,0689‡
FC	Lat/min	81,4 ± 15,9	81,1 ± 15,4	0,8916‡
PAS	mmHg	116,7 ± 13,6	114,9 ± 14,6	0,4404‡
PAD	mmHg	73,7 ± 8,7	71,7 ± 9,8	0,2053‡
PAM	mmHg	88 ± 9,4	86,1 ± 10,6	0,2526‡
Presión de pulso	mmHg	44	44	0,8913*
IMC	Mediana	19,93	19,44	0,3980*
Necesidad de remitir		2 (2,8)	1 (1,4)	0,615
Variables de laboratorio				
Plaquetas	Mediana	154000	150500	0,8448*
Leucocitos	Mediana	2900	2900	0,9842*
Hemoglobina	(Media ± DE)	14,70 ± 1,56	14,56 ± 1,31	0,5487‡
Hematocrito	(Media ± DE)	43,01 ± 4,31	42,29 ± 3,93	0,2798‡

Para las variables categóricas se reporta p de Fisher
*Prueba de Mann-Whitney
‡Prueba t
FR: Frecuencia Respiratoria. FC: Frecuencia Cardiaca. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. PAM: Presión Arterial Media. Índice de Masa Corporal: IMC.

11.1 EFECTO DE LA NAC SOBRE LOS SÍNTOMAS

En el análisis bivariado se observó que los pacientes que recibieron NAC presentaron una menor frecuencia de odinofagia en el octavo día de enfermedad. De igual forma se encontró menor frecuencia de rinorrea, hallazgo que se mantuvo en los días 7, 8 y 9 de enfermedad (cuadro 11).

De otra parte se observó que la presencia de prurito en el día octavo de enfermedad fue más frecuente en los pacientes que recibieron NAC, se vio una tendencia similar en el día 9, pero no se mantuvo la significancia estadística.

No se observaron diferencias entre los brazos en cuanto a la alteración de la actividad habitual o a la necesidad de permanecer en cama (cuadro 11). Al evaluar los días de trabajo o estudios perdidos por la enfermedad tampoco se encontró diferencia en la mediana de tiempo perdido de los dos brazos, así como tampoco en la necesidad de hospitalización ni en la mediana de horas de hospitalización requeridas (Cuadro 12).

Se realizó análisis de regresión binomial para ajustar por la variable “estado de la actividad habitual al ingreso”, distribuida de forma diferencial entre los brazos ($p \leq 0,05$). Al controlar esta variable, se mantuvo la disminución del riesgo de presentar rinorrea en los días 7, 8 y 9 de enfermedad en el brazo que recibió NAC, aunque el efecto observado sobre la odinofagia desapareció (Cuadro 13). También se mantuvo el aumento del riesgo de presentar prurito en el día 8 en el brazo intervenido con NAC (RR 1,64 IC 95% 1,12 - 2,41) (Cuadro 13).

Cuando se tuvieron en cuenta para ajustar las variables que en la evaluación basal mostraron una distribución diferencial con $p \leq 0,20$ y que modificaron el estimado en más del 10% se mantuvieron las mismas asociaciones descritas en el párrafo anterior, y además apareció una asociación con la disminución de la odinofagia el día 9 de enfermedad (Cuadro 13).

Cuadro 11. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo, AIT.

Síntoma RR (IC95%)	**Día 7 n=153**	**Día 8 n=152**	**Día 9 n=137**	**Día 10 n=121**	**Día 12 n=116**	**Día 15 n=118**	**Día 22 n=114**	**Día 30 n=107**
Cefalea	1,13 (0,62-2,13)	1,2 (0,62-2,32)	0,54 (0,17-1,70)	0,87 (0,25-3,08)	0,34 (0,07-1,57)	1,72 (0,3-9,91)	1,19 (0,08-18,6)	0
Doloretroocular	1,22 (0,56-2,64)	1,25 (0,49-3,19)	0 vs 3 p=0,0913	1,09 (0,07-16,97)	1 vs 0 p=0,2735	0	0	0
Mialgias	1,20 (0,67 -2,16)	0,78 (0,39 -1,55)	0,40 (0,11-1,46)	0,72 (0,22 -2,44)	2,38 (0,22-25,5)	1,15 (0,07-17,88)	0,6 (0,06-6,39)	0
Artralgia	0,84 (0,5-1,41)	0,78 (0,39 -1,55)	0,9 (0,29-2,8)	2,17 (0,41 -11,42)	1 vs 0 p=0,2735	0	0 vs 1 p=0,3576	0
Escalofrío	0,68 (0,25-1,81)	0,97 (0,25-3,75)	0 vs 1 p=0,3332	1/58 vs 0/63 p=0,2953	0	0	0	0
Hiporexia	1,14 (0,79-1,65)	1,3 (0,77-2,19)	1,08 (0,54-2,15)	1,63 (0,48-5,48)	1,19 (0,8-18,55)	1,15 (0,07-17,88)	0 vs 1 p=0,3576	0
Odinofagia	0,54 (0,26-1,13)	**0,35 (0,13-0,92) p=0,0233**	0,54 (0,17-1,70)	0,72 (0,13-4,18)	0	0	0	0
Tos	0,68 (0,41-1,12)	0,97 (0,55-1,72)	0,66 (0,29-1,49)	0,85 (0,34-2,12)	3,57 (0,75-16,93) p=0,0846	1,15 (0,24-5,44)	0 vs 1 p=0,3576	0 vs 1 p=0,4860
Rinorrea	**0,46 (0,23-0,91) P=0,0191**	**0,42 (0,20-0,85) p=0,0115**	**0,196 (0,05-0,85) p=0,0129**	0,43 (0,09-2,15)	0,3 (0,03-2,58)	3,44 (0,37-32,09)	0 vs 1 p=0,3576	0
Exantema	0,96 (0,69-1,34)	1,01 (0,65-1,58)	1,00 (0,53-1,92)	0,98 (0,43-2,23)	1,19 (0,41-3,47)	0 vs 3 p=0,1011	0 vs 2 p=0,1913	0
Prurito	1,18 (0,91-1,52)	**1,61 (1,11-2,33) p=0,0087**	1,74 (0,95-3,18) P=0,0674	1,45 (0,66-3,18)	1,66 (0,56-4,94)	0,57 (0,05-6,15)	0 vs 1 p=0,3576	0

Cuadro 11. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo, AIT. Continuación.

Síntoma RR (IC95%)	**Día 7 n=153**	**Día 8 N=152**	**Día 9 n=137**	**Día 10 n=121**	**Día 12 n=116**	**Día 15 n=118**	**Día 22 n=114**	**Día 30 n=107**
Nauseas	0,76 (0,39-1,5)	1,67 (0,7-4,01)	0,65 (0,16-2,6)	1,63 (0,28-9,41)	0,4 (0,04-3,7)	0	0	0
Vómito	0,41 (0,08-2,03)	2,9 (0,31-27,47)	1 vs 0 p=0,2979	0	0	0	0	0
Diarrea	1,01 (0,45-2,29)	1,95 (0,61-6,2)	0,54 (0,05-5,79)	0,36 (0,04-3,38)	4,75 (0,55-41,26)	1 vs 0 p=0,2825	0	0
Dolor abdominal	0,86 (0,54-1,37)	1,57 (0,85-2,91)	0,92 (0,33-2,60)	4,34 (0,50-37,75)	2,38 (0,45-12,47)	1 vs 0 p=0,2825	0	0
Mareo	1,16 (0,71-1,89)	1,46 (0,76-2,82)	1,26 (0,44-3,54)	1,90 (0,59-6,16)	1,19 (0,36-3,89)	2,29 (0,21-24,58)	0	0
Astenia	0,90 (0,64-1,28)	1,14 (0,79-1,64)	1,28 (0,72-2,27)	1,4 (0,77-2,55)	1,19 (0,56-2,52)	2,67 (0,73-9,84)	0,6 (0,06-6,39)	0
Gingivorragia espontánea	1,52 (0,26-8,84)	2/77 vs 0/75 p=0,1600	0	0	0	0	0	0
Gingivorragia no espontánea	1,35 (0,31-5,83)	2,44 (0,49-12,17)	3 vs 0 p=0,0693	1 vs 0 p=0,2953	0 vs 1 p=0,3570	0	0 vs 1 p=0,3576	0
Epistaxis espontanea	0 vs 2 p=0,1573	0,97 (0,06-15,29)	0	1 vs 0 p=0,2953	0	0	0	0
Epistaxis no espontanea	1,35 (0,31-5,83)	0,32 (0,03-3,05)	0	0 vs 1 p=0,3353	0 vs 1 p=0,3570	0	0	0
Melenas	0/76 vs 1/77 p=0,3126	1/76 vs 0/75 p=0,3221	0	0	0	0	0	0
Rectorragia	0	1/76 vs 0/75 p=0,3221	0	0	0	0	0	0
Hematuria	1 vs 0 p=0,3126	0	0	0	0	0	0	0

Cuadro 11. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo, AIT. Continuación.

Síntoma RR (IC95%)	**Día 7 n=153**	**Día 8 N=152**	**Día 9 n=137**	**Día 10 n=121**	**Día 12 n=116**	**Día 15 n=118**	**Día 22 n=114**	**Día 30 n=107**
Metrorragia	2,64 (0,29-24,32) 3/42 vs 1/37	3/44 vs 0/36 p=0,1103	2/36 vs 0/34 p=0,1632	1/33 vs 0/29 p=0,3446	0	0	0	0
Menorragia	0,88 (0,06-13,59)	0	0	0	0	0	0	0
Otra hemorragia	1 vs 0 p=0,3126	0 vs 2 p=0,1492	0	0	1 vs 0 p=0,2735	0	0	0
Alguna hemorragia espontánea	1,35 (0,49-3,71)	1,9 (0,51-7,51)	2 vs 0 p=0,1395	2 vs 0 p=0,1372	1 vs 0 p=0,2735			
Actividad Habitual*	p=0,626	P=0,974	p=0,891	p=1	p=0,455	p=0,078	p=0,499	0
Permanencia en cama*	p=0,190	P=0,503	p=0,448	p=0,475	p=0,871	p=0,498	p=1	0

*p Fisher

Cuadro 12. Inasistencia al trabajo o al estudio y necesidad de hospitalización en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo, AIT.

Variable		**Control (n=78)**	**NAC (n=77)**	**Valor p**
Días de trabajo o estudio perdidos Mediana		6*	5*	0,1931‡
Indicación de Hospitalización	n	12	9	0,6398†
Hospitalización				
No	n	66	68	0,318†
Si	n	11	6	
Se remitió pero no se hospitalizó	n	1	3	
Horas de hospitalización/paciente (n= 11 vs 6) Mediana		48	46	1‡

*n=52 y 49 respectivamente.
‡ Prueba de Mann-Whitney.
† Valor p Fisher

Cuadro 13. Efecto de la NAC sobre los síntomas, ajustado por la actividad al ingreso, regresión binomial.

Síntoma		**RR (IC 95%)**	**P**
Rinorrea en el 7 día	(n=151)	**0,43 (0,22-0,86)**	0,017
Rinorrea en el 7 día	(n=152) *	**0,42 (0,21-0,86)**	0,017
Rinorrea en el 8 día	(n=150)	**0,41 (0,2-0,85)**	0,016
Rinorrea en el 8 día	(n=152) ‡	**0,44 (0,22-0,88)**	0,020
Rinorrea en el 9 día	(n=135)	**0,18 (0,04-0,82)**	0,026
Rinorrea en el 10 día	(n=119)	0,39 (0,07-2,17)	0,284
Rinorrea en el 10 día	(n=121)†	0,42 (0,08-2,06)	0,283
Odinofagia en el 7 día	(n=151)	0,57 (0,26-1,23)	0,154
Odinofagia en el 8 día	(n=149)	0,43 (0,16-1,2)	0,112
Odinofagia en el 9 día	(n=135)	0,51 (0,16-1,66)	0,264

Síntoma		RR (IC 95%)	P
Odinofagia en el 9 día	(n=137)€	**0,30 (0,11-0,83)**	**0,020**
Odinofagia en el 10 día	(n=119)	0,45 (0,07-2,64)	0,372
Odinofagia en el 10 día	(n=118)£	0,20 (0,03-1,56)	0,124
Prurito en el 7 día	(n=151)	1,16 (0,89-1,51)	0,261
Prurito en el 7 día	(n=153)¥	1,04 (0,83-1,3)	0,742
Prurito en el 8 día	(n=150)	**1,64 (1,12-2,41)**	0,010
Prurito en el 9 día	(n=135)	1,83 (0,97-3,47)	0,062
Prurito en el 9 día	(n=137)¥	1,56 (0,88-2,79)	0,129
Prurito en el 10 día	(n=119)	1,51 (0,65-3,52)	0,334
Prurito en el 10 día	(n=121)γ	0,95 (0,44-2,06)	0,893

Las siguientes son variables basales con p>0,05 y ≤0,20 que modificaron el estimado en más del 10% y por las cuales se ajustó el estimado.
*Recuento de plaquetas inicial, prurito y dolor retroocular.
‡Hemoglobina inicial y prurito.
†Prurito y edema parpebral
€Hematocrito inicial, edema parpebral, astenia y somnolencia.
£Actividad al ingreso, prurito, edema parpebral, astenia y hematocrito.
¥Prurito
γPrurito, melenas y edema parpebral

Al estimar el número necesario a tratar (NNT) se obtuvo que para evitar un caso de rinorrea se requiere administrar NAC a un grupo de entre 5 y 7 pacientes. Pero también se encontró que por cada 5 pacientes tratados con NAC se presentaría 1 caso de prurito (cuadro 14).

Cuadro 14. Número necesario de pacientes a tratar con NAC.

Evento	Reducción Absoluta de riesgo	NNT
Disminución de Rinorrea el 7 día	0,15	6,67
Disminución de Rinorrea el 8 día	0,16	6,25
Disminución de Rinorrea el 9 día	0,20	5
Presencia de prurito el 8 día	0,21	4,76

Para evaluar la desaparición completa de la sintomatología se realizó análisis de sobrevida (Figura 4). No se observó diferencia en la velocidad de desaparición de todos síntomas entre el brazo intervenido con NAC y el intervenido con placebo (Log-rank test: p=0,2245). Tampoco se encontró diferencia en la velocidad de recuperación de la actividad habitual normal entre los brazos (Log-rank test =0,6161) (Figura 5). Estos hallazgos se mantuvieron cuando se realizó una regresión de Cox para ajustar por el estado de la actividad habitual al ingreso (desaparición de todos los síntomas HR 0,85; IC95% 0,58-1,23 y recuperación de la actividad normal HR 1,07; IC95%0,75-1,51). Este análisis cumplió con la asunción de riesgos proporcionales (p=0,6524 y p=0, 6596 respectivamente. Anexo L)

Figura 4. Desaparición de todos los síntomas en los pacientes intervenidos con NAC o con su placebo.

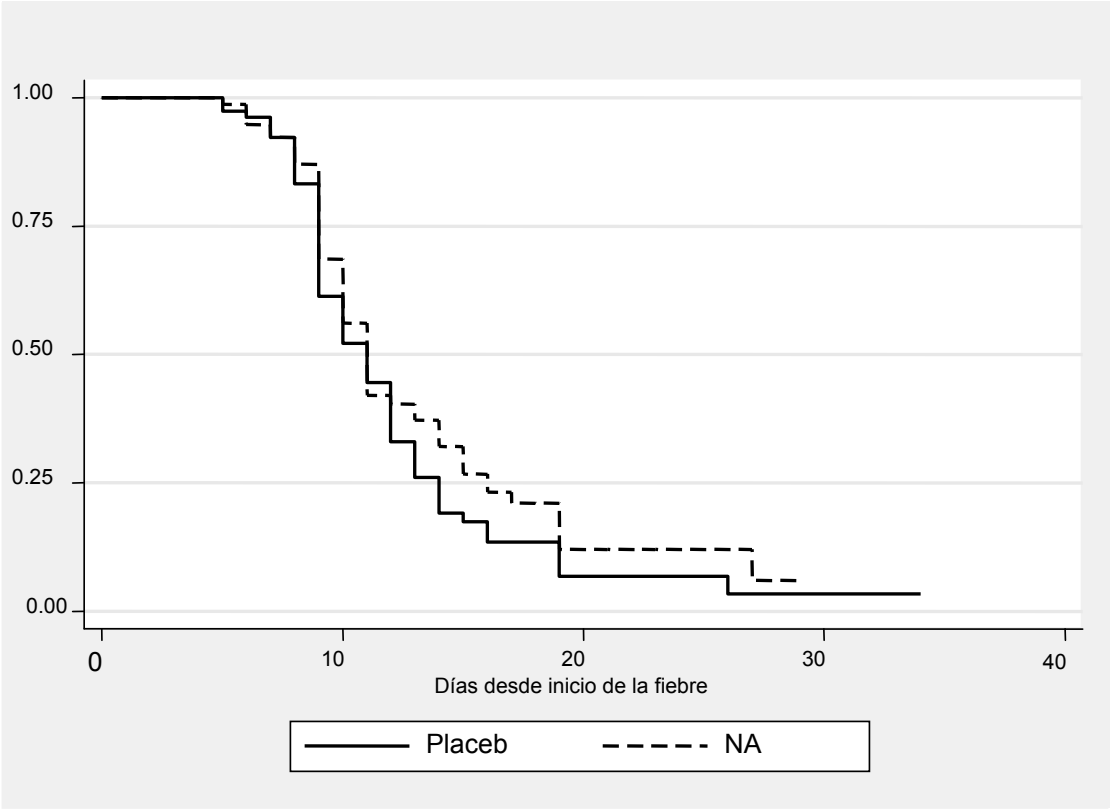
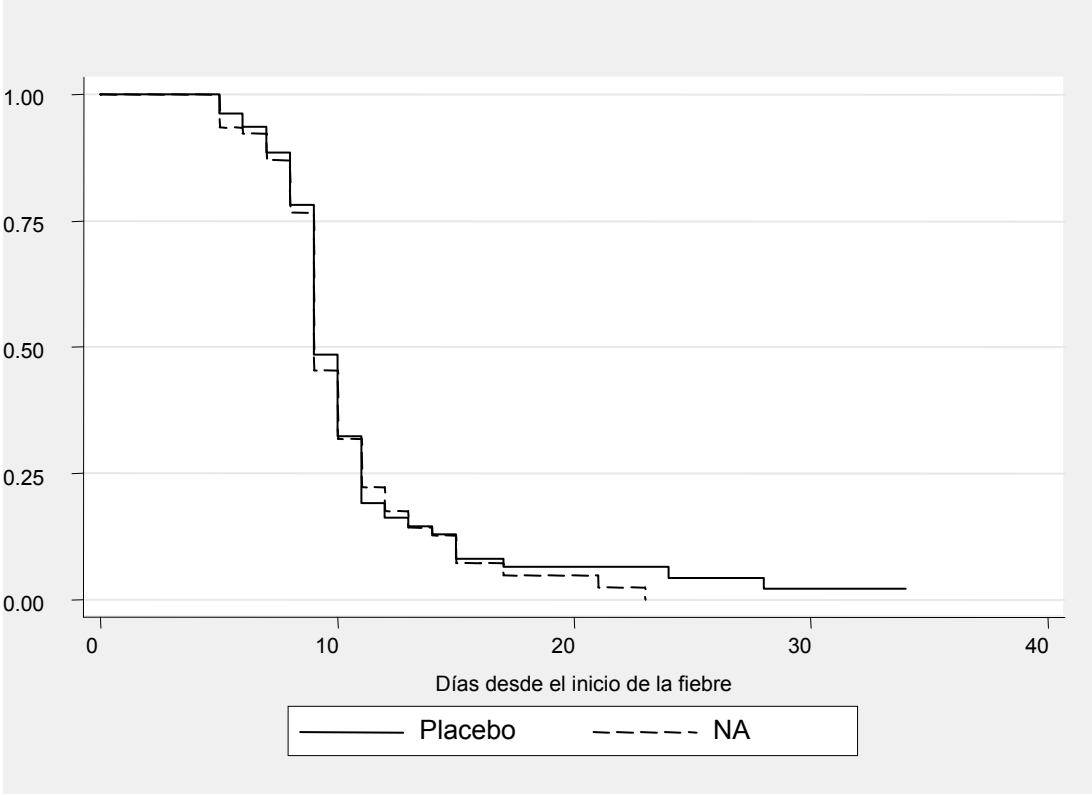


Figura 5. Recuperación de la actividad habitual en pacientes intervenidos con NAC o con su placebo.



11.2 EFECTO DE LA METILPREDNISOLONA SOBRE LOS SÍNTOMAS

Al evaluar el efecto de este medicamento sobre los diferentes síntomas ocasionados por la enfermedad se observó disminución de la frecuencia de vómito en el día 7 de enfermedad en el brazo tratado con MTP (Cuadro 15). Sin embargo, el número necesario a tratar para evitar un evento es de 17 individuos (Cuadro 16).

De igual forma se observó una reducción significativa en la frecuencia de gingivorragia espontánea y no espontánea en el brazo de MTP en el día 7. Tendencia que se observó en el día 8 aunque no fue estadísticamente significativa. También se observó tendencia a la disminución de otros

eventos hemorrágicos como epistaxis espontánea y metrorragia en el día 7, para esta última la diferencia fue significativa en el día 8 de enfermedad (Cuadro 16).

Al considerar como desenlace la disminución de cualquier hemorragia espontánea se observó que el brazo intervenido con MTP presentó una menor frecuencia de hemorragias espontáneas que el brazo control, tanto en el día 7 (RR 0,18 IC 95% 0,41–0,77, p=0,0076) como en el 8 día (0,13 IC 95% 0,02–1,06, p=0,0222) (Cuadro 15). El número necesario de pacientes a tratar con MTP para evitar una hemorragia en el día siete u ocho sería de 6 y 8 respectivamente (Cuadro 16).

En la evaluación basal no se encontró ninguna variable distribuida diferencialmente con p≤0,05. Cuando se realizó análisis de regresión binomial para ajustar por las variables que presentaron en la distribución basal p≤0,20, se mantuvo la asociación entre la intervención y la disminución de hemorragias espontáneas en el día 7, pero la asociación en el día 8 se perdió por problema de poder (Cuadro 15).

No se observó diferencia entre los brazos en la frecuencia de otros síntomas evaluados ni en el estado de la actividad habitual o en la necesidad de permanencia en cama a través de los días (Cuadro 15).

Cuadro 15. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo. AIT*.

Síntoma RR (IC95%)	**Día 7 n=144**	**Día 8 n=143**	**Día 9 n=130**	**Día 10 n=115**	**Día 12 n=110**	**Día 15 n=112**	**Día 22 n=108**	**Día 30 n=107**
Fiebre	1,62 (0,40-6,5)	0,7 (0,16-3,01)	1/67 vs 0/63 p=0,3303	1/58 vs 0/57 p=0,3194	0	0 vs 1 (p=0,3151)	0	0
Cefalea	1,04 (0,54-1,99)	1,09 (0,54-2,19)	0,94 (0,29-3,09)	0,49 (0,09-2,58)	0,39 (0,08-1,90)	5 vs 0 (p=0,0222)	0 vs 2 p=0,1459	0
Doloretroocular	0,58 (0,22-1,52)	0,47 (0,15-1,48)	1,88 (0,17-20,23)	1/58 0/57 p=0,3194	0 vs 1 p=0,3063	0	0	0
Mialgias	1,10 (0,6 -2,03)	1,31 (0,62 -2,74)	2,51 (0,7-9,03)	2,29 (0,62 -8,43)	1,93 (0,18-20,65)	1 (0,06-15,59)	0,48 (0,05-5,16)	0
Artralgia	0,92 (0,52-1,64)	1,19 (0,58-2,43)	1,13 (0,36-3,51)	1,47 (0,26-8,5)	0 vs 1 p=0,3063	0	0 vs 1 p=0,3061	0
Escalofrio	0,97 (0,33-2,87)	1,24 (0,29-5,36)	1 vs 0 p=0,3303	0 vs 1 p=0,3110	0	0	0	0
Hiporexia	1,11 (0,75-1,64)	1,49 (0,86-2,60)	1,50 (0,74-3,06)	1,97 (0,52-7,48)	0,96 (0,06-15,03)	1 (0,06-15,59)	0 vs 1 p=0,3061	0
Odinofagia	1,06 (0,50-2,25)	0,93 (0,39-2,21)	0,63 (0,19-2,12)	0,66 (0,11-3,78)	0	0	0	0
Tos	1,13 (0,67-1,89)	1,2 (0,65-2,22)	0,63 (0,28-1,43)	0,66 (0,25-1,72)	0,72 (0,17-3,08)	0,25 (0,03-2,17) p=0,1699	0 vs 1 p=0,3061	0 vs 1 p=0,3015
Rinorrea	1,2 (0,62-2,30)	0,93 (0,47-1,87)	0,35 (0,1-1,27) p=0,0923	0,49 (0,09-2,58)	0,24 (0,03-2,09)	1 (0,15-6,85)	0 vs 1 p=0,3061	0
Exantema	0,94 (0,67-1,34)	1,37 (0,85-2,22)	0,87 (0,45-1,71)	0,54 (0,21-1,35)	0,96 (0,3-3,14)	0/56 vs 1/56 p=0,3151	0,96 (0,06-15,01)	0
Prurito	1 (0,76-1,3)	1,17 (0,80-1,69)	0,94 (0,52-1,72)	0,53 (0,23-1,23)	0,36 (0,10-1,29)	0 vs 3 (p=0,0791)	0 vs 1 p=0,3061	0

Cuadro 15. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo. AIT. Continuación.

Síntoma RR (IC95%)	**Día 7 n=144**	**Día 8 n=143**	**Día 9 n=130**	**Día 10 n=115**	**Día 12 n=110**	**Día 15 n=112**	**Día 22 n=108**	**Día 30 n=107**
Nauseas	0,88 (0,40-1,95)	1,33 (0,54-3,30)	2,82 (0,59-13,46) p=0,1705	1,47 (0,26-8,50)	0,96 (0,14-6,60)	0	0	0
Vómito	**0/73 vs 4/71 p=0,0397**	1,86 (0,17-20,11) 2/74 vs 1/68	1 vs 0 p=0,3303	0	0	0	0	0
Diarrea	0,88 (0,38-2,03)	0,93 (0,32-2,75)	0,47 (0,04-5,06)	2,95 (0,32-27,51)	0,64 (0,11-3,7)	0 vs 1 p=0,3151	0	0
Dolor abdominal	1,23 (0,74-2,04)	1,20 (0,65-2,22)	0,59 (0,20-1,70)	0,98 (0,14-6,74)	0,96 (0,20-4,57)	1 vs 0 p=0,3151	0	0
Mareo	1,02 (0,6-1,75)	0,93 (0,47-1,87)	0,59 (0,20-1,70)	1,23 (0,35-4,34)	0,48 (0,13-1,83)	0,5 (0,05 – 5,36)	0	0
Astenia	1,14 (0,79-1,65)	1,23 (0,82-1,84)	1,59 (0,88-2,88)	1,12 (0,61-2,08)	0,79 (0,36-1,75)	1,5 (0,45-5,03)	0 vs 3 p=0,0735	0
Gingivorragia espontánea	**0/73 vs 5/71 p=0,0210**	0/74 vs 2/69 p=0,1402	0	0	0	0	0	0
Gingivorragia no espontánea	**0/73 vs 7/71 P= 0,0060**	0,37 (0,07-1,86) p= 0,2083 2/74 vs 5/68	0,47 (0,04-5,06)	0 vs 1 p=0,3110	0 vs 1 p=0,3063	0	0 vs 1 p=0,3061	0
Epistaxis espontánea	0/73 vs 2/71 p=0,1487	0,93 (0,06-14,62) 1/74 vs 1/68	0	1 vs 0 p=0,3194	0	0	0	0
Epistaxis no espontánea	1,95 (0,37-10,29)	1,86 (0,17-20,11)	0	1 vs 0 p=0,3194	0 vs 1 p=0,3063	0	0	0

Cuadro 15. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo. AIT. Continuación.

Síntoma RR (IC95%)	**Día 7 n=144**	**Día 8 n=143**	**Día 9 n=130**	**Día 10 n=115**	**Día 12 n=110**	**Día 15 n=112**	**Día 22 n=108**	**Día 30 n=107**
Melenas	0/73 vs 1/71 P=0,3089	0 vs 1 p=0,2987	0	0	0	0	0	0
Rectorragia	0	0 vs 1 p=0,2987	0	0	0	0	0	0
Hematuria	1/73 vs 0/71 p=0,3223	0	0	0	0	0	0	0
Metrorragia	0,29 (0,03-2,66) 1/39 vs 3/34	**0/41 vs 3/33 p=0,0487**	0/37 vs 2/28 p=0,0987	0/32 vs 1/25 p=0,2537	0	0	0	0
Menorragia	0/39 vs 1/34 p=0,2808	0	0	0	0	0	0	0
Otra hemorragia	0/73 vs 1/71 p=0,3089	0 vs 1 p=0,2987	0	0	0 vs 1 p=0,3063	0	0	0
Cualquier hemorragia espontánea	**0,18 (0,41-0,77) p=0,0076‡**	**0,13 (0,02-1,06) 1 vs 7 p=0,0222†**	0 vs 2 p=0,1416	0,98 (0,06-15,34) 1 vs 1	0 vs 1 p=0,3063			
Actividad Habitual*	p=0,944	p=0,319	p=0,192	p=0,586	p=0,132	p=0,309	p=0,115	0
Permanencia en cama*	p=0,711	p=0,723	p=0,278	p=1	p=0,071	p=0,248	p=0,238	0

*p Fisher
‡Al ajustar por variables basales con valor de p >0,05 y ≤0,20 que modifican el estimado en más del 10% (Odinofagia, temperatura axilar y consumo de Vitamina C) el es RR=0.22 IC95% 0,05-0,95, p=0.043.
†Al ajustar por variables basales con valor de p >0,05 y ≤0,20 que modifican el estimado en más del 10% (Vitamina C) es el RR=0,15 IC95%0,02-1,18, p=0.072.

Cuadro 16. Número necesario a tratar con Metilprednisolona para disminuir los síntomas.

Síntoma	Reducción Absoluta de riesgo	NNT
Vómito en el día 7	0,06	16,67
Gingivorragia espontánea el día 7	0,07	14,29
Gingivorragia no espontánea el día 7	0,1	10
Metrorragia el día 8	0,09	11
Cualquier hemorragia espontánea 7	0,18	5,56
Cualquier hemorragia espontánea 8	0,13	7,69

Al evaluar los días perdidos de trabajo o estudio por la enfermedad no se encontró diferencia entre los brazos, así como tampoco se encontró diferencia en la necesidad de hospitalización o en las horas que estuvo el paciente hospitalizado (cuadro 17).

Cuadro 17. Inasistencia al trabajo o al estudio y necesidad de hospitalización en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo, AIT.

Desenlace	Control (n=71)	Metilprednisolona (n=74)	P
Días de trabajo o estudio perdidos Mediana	6*	5*	0,2792‡
Indicación de Hospitalización n	12	9	0,4833†
Hospitalización			
No n	59	65	0,789†
Si n	10	7	
Se remitió pero no se hospitalizó n	2	2	
Horas de hospitalización Mediana (n= 10 vs 7)	53	46	0,4634‡

*n=50 vs 49
‡ Prueba de Mann-Whitney
† P Fisher

Para evaluar posibles diferencias en la velocidad de desaparición de todos los síntomas entre el brazo tratado con MTP y el brazo intervenido con su respectivo placebo se realizó un análisis de sobrevida; de igual manera se procedió para la velocidad de normalización de la actividad habitual del paciente.

No se encontró diferencias en la velocidad de desaparición de la sintomatología entre los brazos (HR 1,23 IC 95% 0,85-1,80, Log-rank test p=0,2318) (Figura 6), sin embargo, este análisis no cumplió con la asunción de riesgos proporcionales (p=0,0040, Anexo L). Tampoco hubo diferencia en la velocidad de recuperación de la actividad habitual normal (HR 1,14 IC 95% 0,80-1,62, Log-rank test: p=0,3902) (Figura 7). Este análisis cumplió con la asunción de riesgos proporcionales (p=0,2712, Anexo L.)

Figura 6. Desaparición de todos los síntomas en los pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo.

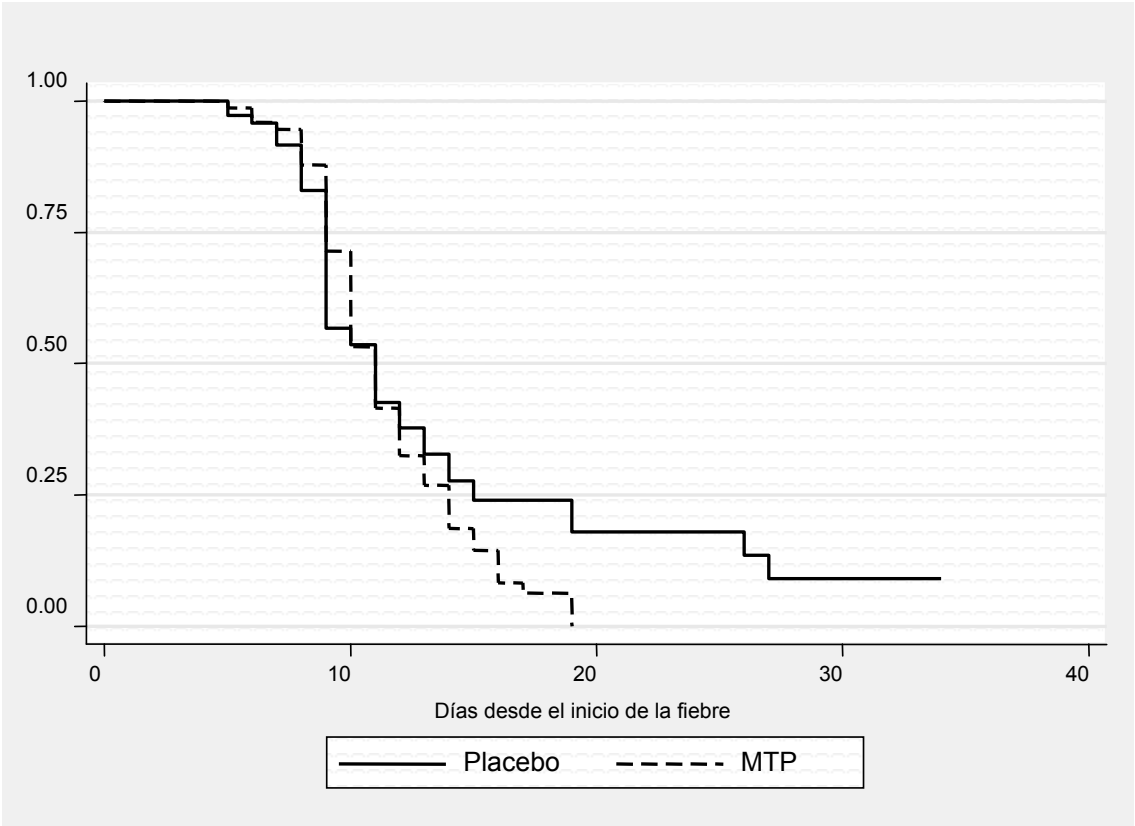
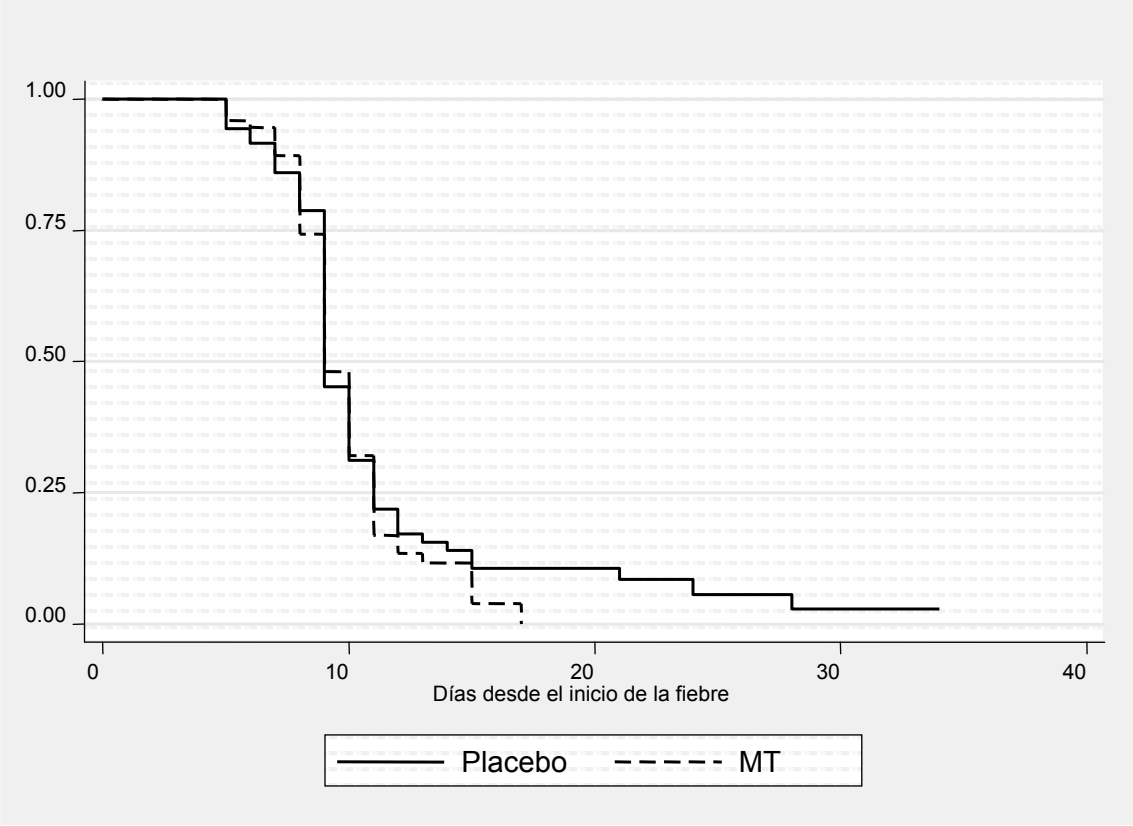


Figura 7. Recuperación de la actividad habitual en pacientes intervenidos con Metilprednisolona o con su placebo.



11.3 EXPLORACIÓN DE LA EXISTENCIA DE INTERACCIÓN ENTRE MTP Y NAC. (Anexo M).

Al comparar el grupo de pacientes que fue intervenido con MTP+NAC con el grupo intervenido con placebo+placebo se observó menor frecuencia de rinorrea el día 9 de enfermedad (cuadro 19) y mayor frecuencia de prurito el 8 día en los pacientes intervenidos con los medicamentos activos.

Dado que el prurito se encontró asociado a NAC se realizó análisis estratificado por Metilprednisolona y prueba de Mantel y Haenszel. No se encontró interacción entre los dos medicamentos (prueba de homogeneidad

p=0,7767, anexo M). No se pudo realizar este análisis para rinorrea en el día 9 puesto que no ocurrieron casos en el grupo intervenido con MTP+NAC.
No se encontraron diferencias en otros síntomas ni en los días perdidos de trabajo y estudio perdidos por la enfermedad (cuadro 19).

11.4 EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS DE LOS DOS MEDICAMENTOS

No se observaron eventos adversos severos en ninguno de los pacientes intervenidos. Al evaluar los potenciales eventos adversos se observó que los individuos que recibieron el medicamento NAC presentaron mayor frecuencia de vómito inmediatamente después de la intervención que los que recibieron placebo. Durante el seguimiento no se encontró diferencia en potenciales reacciones alérgicas a nivel de piel, sin embargo si se observó mayor frecuencia de prurito en el octavo día (cuadro 13 y 18). En cuanto a la intervención con MTP, aunque se presentaron más casos de epigastralgia en el brazo que recibió el fármaco activo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Cuadro 18).

Cuadro 18. Eventos adversos en los grupos de pacientes intervenidos.

Evento	Día de intervención	Seguimiento	p Fisher
Placebo vs NAC			
Vómito	0/78 vs 5/77		**0,028**
Náuseas	1/78 vs 0/77		1
Epigastralgia		1/78 vs 2/77	0,620
Alergia en piel		3/78 vs 1/77	0,620
Prurito		26/75 vs 43/77	**0,0087**
Broncoespasmo		1/78 vs 0/77	1
Placebo vs MTP			
Vómito	2/71 vs 3/74		1
Náuseas	0	0/71 vs 1/74	1
Epigastralgia		0/71 vs 3/74	0,245
Alergia en piel		3/71 vs 0/74	0,115

12. DISCUSIÓN

12.1 HALLAZGOS PRINCIPALES

En este ensayo clínico factorial 2x2 enmascarado, la aleatorización en bloques permitió contar al final del estudio con un número similar de sujetos en cada uno de los grupos intervenidos; y la estratificación de los individuos de acuerdo a su edad y al recuento de plaquetas hizo que estas dos variables, relacionadas con la severidad de la enfermedad, quedaran distribuidas de forma balanceada. También la aleatorización logró distribuir otras variables potencialmente confusoras de manera homogénea en los grupos excepto por la variable "estado de la actividad al ingreso" que requirió ajuste en el análisis para el grupo tratado con NAC o su placebo.

Un primer hallazgo de este estudio es la disminución de la frecuencia de rinorrea los días 7, 8 y 9 de enfermedad en los pacientes intervenidos con NAC (Anexo N). Este hallazgo es similar al encontrado en Influenza, otra enfermedad viral [65].

Sin embargo, a diferencia del estudio mencionado, en el presente no se observó reducción de otros síntomas como la cefalea, las mialgias, las artralgias, el dolor de garganta y la tos; es importante aclarar que mientras en el estudio mencionado utilizaron el medicamento de forma profiláctica durante 6 meses, en el presente se utilizó en dosis única.

Tampoco se evidenció que este medicamento redujera los días de trabajo o de estudios perdidos por la enfermedad o los días en que se vio alterada la actividad habitual de la persona.

[65] De Flora S, Grassi C, Carati L.Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. Eur Respir J. 1997;10:1535-41.

No se observaron eventos adversos graves originados por la NAC; el vómito efecto indeseable estadísticamente más frecuente en el brazo intervenido con NAC aunque se ha observado previamente[66], de acuerdo al presente estudio sólo afectaría la dosis recibida del medicamento, pues esto ocurrió rápidamente después de la intervención y no se presentaron episodios de vómito posteriores que pudieran afectar el mantenimiento de la vía oral. Adicionalmente, aunque en el día 8 se relacionó con mayor frecuencia de prurito, este síntoma no ocasionó complicaciones y se presentó después de las dos dosis, por lo tanto tampoco implicó la suspensión de la administración del medicamento.

Considero entonces que aunque el medicamento presenta pocos eventos adversos leves y el número necesario a tratar para disminuir la rinorrea es bajo (5-7 pacientes), se debe tener en cuenta que la rinorrea no es un síntoma cardinal de la enfermedad ni se asocia a severidad, y que el medicamento no logró disminuir la carga de la enfermedad medida en días de trabajo o estudio perdidos o en velocidad de recuperación de la actividad habitual del paciente. Por lo anterior, aún no tenemos evidencia para recomendar el uso sistemático de NAC en estos pacientes hasta tanto no se demuestren beneficios adicionales, por ejemplo sobre la severidad de la enfermedad.

El segundo hallazgo de este estudio es la reducción de la incidencia de hemorragias en los días 7 y 8, y del vómito en el día 7 de enfermedad en los pacientes tratados con MTP (Anexo N).

[66] Treeprasertsuk S, Krudsood S, Tosukhowong T, Maek-A-Nantawat W, Vannaphan S, Saengnetswang T, et al. N-acetylcysteine in severe falciparum malaria in Thailand.Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34:37-42.

Estos hallazgos son importantes pues coinciden con los días en que se presentan las complicaciones de la enfermedad.

La reducción del vómito podría incidir sobre uno de los pilares del manejo de la enfermedad como es la volemia del paciente. En el paciente con dengue, el estado de la volemia depende en gran medida del mantenimiento de la vía oral que es esencial para que éste aumente el consumo de líquido, un hecho asociado a la reducción de otras complicaciones y de la necesidad de hospitalización[67] .

De igual forma siendo las hemorragias las complicaciones más frecuentes del dengue, la reducción de su incidencia podría ocasionar disminución de la necesidad de hospitalización, que aunque no fue documentada en este estudio, podría impactar la carga asociada a la enfermedad.
Sin embargo, aunque la MTP fue segura en este grupo de pacientes y el NNT para reducir un evento hemorrágico es de 8 pacientes, se debe tener en cuenta que ésta no logró disminuir los días perdidos de trabajo o estudio ni aumentar la velocidad de la resolución completa de la sintomatología, lo que conduce a no recomendar su uso hasta tanto no se reproduzcan estos hallazgos en estudios diferentes o se demuestre una disminución de la necesidad de hospitalización o de otras complicaciones, desenlaces que no fueron objetivo del presente trabajo, pero que serán evaluados en el estudio macro en el que se está anidando esta propuesta.

12.2 OTROS HALLAZGOS

Aunque no fueron objetivos principales, indagamos sobre algunas variables que no habían sido evaluadas en estudios previos, tal como la alteración de

[67] Harris E, Op. Cit., p. 1003.

la actividad habitual y la necesidad de permanencia en cama originadas por la enfermedad en los primeros días.

Sobre este punto se encontró un alto compromiso de la actividad habitual pues sólo cerca del 13% de los individuos estaban realizando sus actividades habituales al ingreso y el 73% de los participantes se vieron obligados a suspenderlas completamente, lo anterior estaría de acuerdo con algunas estimaciones previas, donde se ha considerado que es el dengue no complicado el que estaría generando la mayor carga sobre de la enfermedad[68] .

Al evaluar las posibles cointervenciones en la evaluación basal se evidenciaron algunos patrones en la utilización de medicamentos, incluyendo el uso de aspirina que está contraindicada en el manejo del dengue y de dipirona que se ha asociado con complicaciones de la enfermedad (62); también una alta frecuencia de utilización de AINES, cuyo potencial efecto nocivo ha llevado a que la OMS no recomiende su uso.

Adicionalmente, se encontró un innecesario uso de antibióticos en el 13,5% de los pacientes, que tendría potenciales implicaciones para la generación de resistencia bacteriana en el medio.

Otro aspecto que también ha sido poco evaluado es la sintomatología posterior a la fase aguda de la enfermedad que esta descrito que dura en promedio una semana.

En este estudio se encontró que el 44%, el 11% y el 2% de los pacientes presentan algún síntoma después del día 10, 15 y 20 de haber iniciado la fiebre, respectivamente.

[68] Meltzer MI,, Op. Cit. p. 265.

Con datos derivados del presentes estudio se estimó que los AVPD por dengue serían de aproximadamente 1,86 años por cada 100 casos de dengue. Esto para Bucaramanga, que reportó en el año 2005 1.903 casos de dengue, significaría 35,4 AVPD por dengue anuales (Situación de Salud en Santander Indicadores Básicos 2007) incluyendo sólo los casos reportados, lo que sugiere que este valor podría estar subestimado.

De otra parte se exploró la posible existencia de interacción entre los medicamentos pero no se encontró. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el tamaño de la muestra del presente estudio no fue calculado para tal fin, por lo tanto este aspecto debe ser explorado nuevamente en el estudio macro cuando se tenga una mayor cantidad de sujetos intervenidos.

12.3. LIMITACIONES

El hecho de encontrar una disminución de la frecuencia de algunos de los síntomas sin evidenciar eficacia de los medicamentos para reducir la carga de la enfermedad, podría tener distintas explicaciones. Una posible es que exista disociación entre la sintomatología y los días perdidos de actividad habitual, lo que podría deberse a causas como la necesidad económica de reducir al máximo los días perdidos de trabajo o de estudio pese a la persistencia de sintomatología.

También pudiera obedecer a que no se haya tenido el suficiente poder para haber encontrado diferencias entre los brazos. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con base en la eficacia de NAC para reducir la frecuencia de los síntomas en una enfermedad similar, puesto que no existen referencias previas de la utilización temprana de estos medicamentos en pacientes con dengue no complicado, ni de la evaluación de la discapacidad como desenlace.

CONCLUSIONES

En este ensayo clínico en pacientes con SFA tipo dengue no complicado intervenidos tempranamente no se evidenció efecto de MTP ni de NAC sobre los días perdidos de trabajo o de estudio, la recuperación de la actividad habitual o la resolución completa de los síntomas.

Se encontró un efecto benéfico de los medicamentos en términos de la reducción de la frecuencia de rinorrea (días 7,8 y 9 de enfermedad) en pacientes intervenidos con NAC y de hemorragias espontáneas (días 7 y 8 de enfermedad) y vómito (día 7 de enfermedad) en los pacientes intervenidos con MTP.

No se presentaron eventos adversos severos durante el estudio. Tampoco se requirió dar tratamiento adicional, hospitalizar ningún paciente, ni desenmascarar algún tratamiento por eventos adversos. Sin embargo, se observó mayor frecuencia de vómito inmediatamente después de la administración de NAC y mayor frecuencia de prurito en el día octavo de enfermedad en estos pacientes frente a su respectivo placebo.

Los hallazgos del presente estudio no permiten ofrecer una recomendación sobre el uso de estos medicamentos en dengue puesto que los efectos benéficos observados tienen un alcance limitado sobre el curso clínico de la enfermedad, afectan sólo desenlaces intermedios (síntomas específicos) y no impactan la carga generada por la enfermedad (AVPD).

Sin embargo, teniendo en cuenta que, en este estudio los medicamentos han mostrado un comportamiento seguro en la población intervenida, el que por

su mecanismo de acción es plausible que actúen sobre los procesos inflamatorios implicados en el dengue severo y el que tienen efecto benéfico sobre algunos síntomas es pertinente y promisorio continuar su evaluación con respecto a otros desenlaces del dengue como son la hipotensión y la trombocitopenia profunda, los cuales son objeto de evaluación del estudio en que se anida esta propuesta.

BIBLIOGRAFIA

BALMASEDA A. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. Emerg Infect Dis. 2003;9:1003-6.

BALMASEDA A. Manual de procedimientos de técnicas para el diagnóstico del dengue. Centro Nacional de diagnóstico y Referencia. Ministerio de Salud. Nicaragua, 2000.

BRANCH SL, LEVETT PN. Evaluation of four methods for detection of immunoglobulin M antibodies to dengue virus. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:555-7.

CAM BV, TUAN DT, FONSMARK L, POULSEN A, TIEN NM, TUAN HM, HEEGAARD ED. J Trop pediatr. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. 2002;48:335-9 (abstract).

CHAKRAVARTI A, KUMARIA R. Circulating levels of tumour necrosis factor-a & interferon-g in patients with dengue & dengue haemorrhagic fever during an outbreak. Indian J Med Res, 2006;123:25-30.

CHO-MIN-NAING. Assessment of dengue hemorrhagic fever in Myanmar. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000;31:636-41.

CHUANSUMRIT A, TANGNARARATCHAKIT K, LEKTAKUL Y, PONGTHANAPISITH V, NIMJAROENNIYOM N, THANARATTANAKORN P, WONGCHANCHAILERT M, KOMWILAISAK P.The use of recombinant

activated factor VII for controlling life-threatening bleeding in Dengue Shock Syndrome. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004 Jun;15:335-42.

CHUANSUMRIT A, WANGRUANGSATID S, LEKTRAKUL Y, CHUA MN, ZETA CAPEDING MR, BECH OM; Dengue Study Group. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005 Nov;16:549-55.

CLARK DV, MAMMEN MP JR, NISALAK A, PUTHIMETHEE V, ENDY TP. Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. Am J Trop Med Hyg 2005;72:786-91.

CRUZ-VILLEGAS V, BERROCAL AM, DAVIS JL. Bilateral choroidal effusions associated with dengue fever. Retina. 2003;23:576-8.

Datos Básicos a Índices Compuestos: Una Revisión del Análisis de Mortalidad. Boletín Epidemiológico, Vol. 23 No. 4, diciembre 2002. Disponible: http://www.paho.org/spanish/dd/ais/be_v23n4-intro_mortalidad.htm

DE FLORA S, GRASSI C, CARATI L.Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. Eur Respir J. 1997;10:1535-41.

DE PAULA SO, FONSECA BA. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. Braz J Infect Dis 2004;8:390-8.

DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Evaluación de una escala para el diagnóstico del dengue en una cohorte de pacientes con síndrome febril agudo de un área endémica. Biomédica 2007; 27, suplemento 2: 271-2.

DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006;26:22-30.

DIAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTINEZ-VEGA RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:593-7.

DUNG NM, DAY NP, TAM DT, LOAN HT, CHAU HT, MINH LN, DIET TV, BETHELL DB, KNEEN R, HIEN TT, WHITE NJ, FARRAR JJ. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. Clin Infect Dis. 1999;29:787-94.

FUNAHARA Y, SUMARMO, SHIRAHATA A, HARUN SR, SETIABUDY-DHARMA R, NATHIN MA, KARJOMANGGOLO TW, TAMAELA LA. Protection against marked plasma leakage in dengue haemorrhagic fever by infusion of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17). Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987;18:356-61.

GIL L, MARTINEZ G, TAPANES R, CASTRO O, GONZALEZ D, BERNARDO L, VAZQUEZ S, KOURI G, GUZMAN MG.Oxidative stress in adult dengue patients. Am J Trop Med Hyg. 2004;71:652-7.

GOLD MR, STEVENSON D, FRYBACK DG. HALYS AND QALYS AND DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. Annu Rev Public Health. 2002;23:115-34.

GUBLER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-96.

GUHA-SAPIR D, SCHIMMER B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. Emerg Themes Epidemiol 2005;2:1.

GUHA-SAPIR D, SCHIMMER B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. Emerg Themes Epidemiol 2005;2:1.

GUZMAN MG, KOURI G. Dengue diagnosis, advances and challenges. Int J Infect Dis 2004;8:69-80.

HARDMAN JG, LIMBIRD LE EDITORES. GOODMAN AND GILMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. 2003. p. 1680.

HARRIS E, PEREZ L, PHARES CR, PEREZ MDE L, IDIAQUEZ W, ROCHA J, CUADRA R, HERNANDEZ E, CAMPOS LA, GONZALES A, AMADOR JJ,

JENSENIUS M, GUNDERSEN SG, VENE S, BRUU AL. Dengue fever imported to Norway. Serologically confirmed cases 1991-96. Tidsskr Nor Laegeforen 1997;117:4230-3.

KABRA SK, JAIN Y, MADHULIKA, TRIPATHI P, SINGHAL T, BROOR S, DAR L, SETH V. Role of platelet transfusion in dengue hemorrhagic fever. Indian Pediatr. 1998;35:452-5.

KAO CL, KING CC, CHAO DY, WU HL, CHANG GJ. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. J Microbiol Immunol Infect 2005;38:5-16

KASIM YA, ANKY TRI RINI KE, SUMARMO SP. Hyperventilation in children with dengue hemorrhagic fever (DHF). Paediatr Indones. 1991;31:245-52 (abstract).

KURANE I, INNIS BL, NIMMANNITYA S, NISALAK A,MEAGER A, JANUS J AND ENNIS FA. Activation of T Lymphocytes in Dengue Virus Infections. High Levels of Soluble Interleukin 2 Receptor, Soluble CD4, Soluble CD8,Interleukin 2, and Interferon-y in Sera of Children with Dengue. J. Clin. Invest. 1991;88:1473-80.

LEONG KW, SRINIVAS P.Corticosteroid-responsive prolonged thrombocytopenia following dengue haemorrhagic fever. Med J Malaysia. 1993;48:369-72.

MARTÍNEZ RA, DÍAZ FA, VILLAR LA. Evaluación de una prueba de Inmunocromatografía para el diagnóstico temprano del Dengue. Infectio 2006 (resumen).

MARTINEZ RA, DIAZ FA, VILLAR LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. Biomedica. 2005 Sep;25(3):412-6.

MELTZER MI, RIGAU-PEREZ JG, CLARK GG, REITER P, GUBLER DJ. Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984-1994. Am J Trop Med Hyg 1998;59:265-71.

MIN M, U T, AYE M, SHWE TN, SWE T. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1975 Dec;6(4):573-9. (Abstract).

NGO NT, CAO XT, KNEEN R, WILLS B, NGUYEN VM, NGUYEN TQ, CHU VT, NGUYEN TT, SIMPSON JA, SOLOMON T, WHITE NJ, FARRAR J. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin Infect Dis. 2001. 15;32:204-13.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Definiciones de casos. Dengue. Boletín Epidemiológico 2000;21:14-5.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. Washington, D.C. Publicación Científica 548, p 110. 1995.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. 2004: Number of Reported Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). last update: 1 June 2005. www.ops-oms.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2004.htm

PANPANICH R, SORNCHAI P, KANJANARATANAKORN K. CORTICOSTEROIDS FOR TREATING dengue shock syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD003488

PIANTADOSI STEVEN. CLINICALS TRIALS. A METHODOLOGIC PERSPECTIVE. United States of America. Chapter 15; 1997. p:288-400.

PREECHAWAT P, POONYATHALANG A. Bilateral optic neuritis after dengue viral infection. J Neuroophthalmol. 2005;25:51-2.

Primer Curso internacional de actualización en el diagnóstico de enfermedades emergentes y reemergentes. Instituto Nacional de higiene “Rafael Rancel”. Caracas.1998; 11-31.

RAY G, KUMAR V, KUMAR KAPOOR A, KUMAR A, BATRA S. Status of Antioxidants and other Biochemical abnormalities in Children with Dengue Fever. Journal of Tropical Pediatrics, 1999;45:4-7.

ROTHMAN AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. J Clin Invest. 2004;113:946-51.

SANTOS N, AZOUBEL AC, LOPEZ A, COSTA G, BACELLAR A. GUILLAIN-BARRÉ Syndrome in the Course of Dengue . Arq Neuropsiquiatr 2004;62:144-146.

SIVIGILA. Comportamiento por regiones del dengue en el 2001. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica No. 02. Enero 06 a 12 de 2002. www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE02_02.htm

SIVIGILA. Enfermedades de notificación obligatoria. Informe primer semestre de 2003. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica No. 26. Junio 22 – 28 de 2003. www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/BOLE26_03.pdf

SOUZA LJ, ALVES JG, NOGUEIRA RM, GICOVATE NETO C, BASTOS DA, SIQUEIRA EW, ET AL. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. Braz J Infect Dis 2004;8:156-63.

SRICHAIKUL T, NIMMANNITYA S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000;13:261-76.
Endy T, Chunsuttiwat s, Nisalak A, Lebraty D, Green S, Rothman A, et al. Epidemiology of inapparent and symtomatic acute dengue virus infection: A prospective study of primary scholl children in Kamphaeng Phet, thailand. Am J Epidemiol 2002; 156:40-50.

STEPHENSON JR. The problem with dengue. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005; 99: 643-6.

SUMARMO, TALOGO W, ASRIN A, ISNUHANDOJO B, SAHUDI A. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. Pediatrics. 1982 Jan;69(1):45-9 (Abstract).

SUMARMO. The role of steroids in dengue shock syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987;18:383-9.

TASSNIYOM S, VASANAWATHANA S, DHIENSIRI T, NISALAK A, CHIRAWATKUL A.Failure of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: a randomized, controlled trial. J Pediatr. 1997;131:525-8 (Abstract).

TASSNIYOM S, VASANAWATHANA S, CHIRAWATKUL A. Failure of high dose methylprednisolone in establishede dengue shock syndrome: A placebo-controlled, double-blind study. Pediatrics 1993; 92:111.

Técnicas de laboratorio para el diagnóstico y la caracterización del virus dengue. Laboratorio de Arbovirus. Departamento de Virología. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. 2003.

TREEPRASERTSUK S, KRUDSOOD S, TOSUKHOWONG T, MAEK-A-NANTAWAT W, VANNAPHAN S, SAENGNETSWANG T, ET AL. N-acetylcysteine in severe falciparum malaria in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34:37-42.

VAUGHN DW, NISALAK A, SOLOMON T, KALAYANAROOJ S, NGUYEN MD, KNEEN R, et al. Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections. Am J Trop Med Hyg 1999;60:693-8.

WILLS BA, NGUYEN MD, HA TL, DONG TH, TRAN TN, LE TT, TRAN VD, NGUYEN TH, NGUYEN VC, STEPNIEWSKA K, WHITE NJ, FARRAR JJ. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med. 2005. 1;353:877-89.

ANEXO A. TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Definición Operacional	Escala de Medición	Obj
Variables potenciales confusoras					
Edad	Años de vida a partir del día de nacimiento		Número de años cumplidos hasta el momento del ingreso al estudio.	Razón	1,2,3
Género	Género de nacimiento de cada persona		Femenino: si es mujer Masculino: si es hombre	Nominal	1,2,3
Ocupación	Actividad a la que se dedica en su tiempo de vigilia		Se registrará la actividad a la que se dedica el paciente. (estudiante, profesor, etc)	Nominal	1,2,3
Horas desde el Inicio de la fiebre	Horas de evolución de la enfermedad actual, contadas a partir de la hora del inicio de la fiebre hasta la hora de ingreso al estudio.	**Fecha de inicio de fiebre:** Día, mes, año y hora cuando se detectó la fiebre por primera vez. **Fecha de ingreso al estudio** Día, mes, año hora en el cual el paciente es captado por el médico del proyecto y es incluido en el estudio. Nota: Se registrará la hora de forma militar (0 - 24h).	Conteo de horas de enfermedad, a partir de la hora y día reportados en la fecha de inicio de fiebre, hasta la hora y día de la fecha de ingreso al estudio. Hasta con un decimal	Razón	1,2,3
Sitio de atención	Corresponde al centro médico en donde fue captado el paciente.		Se registrará el nombre de la institución. Si el paciente es captado a través de antiguos participantes del estudio se deberá consignar como CONTACTO.	Nominal	1,2,3
Coomorbilidad	Antecedentes patológicos del paciente.		Se registrará en cada celda el nombre de la enfermedad referida por el paciente, que haya sido diagnóstica por un médico hasta el día de ingreso al estudio.	Nominal	1,2,3

Estado nutricional	Relación del peso con respecto a la talla actual del paciente	**Talla:** Medida en cmt. **Peso:** medido en Kilogramos hasta con un decimal.	Medido a través del IMC Peso/talla^2	Razón	1,2,3
Severidad de la enfermedad	Clasificación de la severidad de la Enfermedad de acuerdo a los criterios de la OMS		Dengue clásico Dengue clásico con manifestación hemorrágica Dengue Hemorrágico Grado I Dengue Hemorrágico Grado II Dengue Hemorrágico Grado III Dengue Hemorrágico Grado IV	Ordinal	1,2,3
Cointervención	Medidas terapéuticas adicionales al tratamiento asignado	**Ingesta de Líquidos** **Acetaminofen** **Otros AINES** **Dipirona** **Líquidos Endovenosos** **Antihistamínicos**	Se registrará diariamente la utilización de cualquiera de las medidas adicionales mencionadas. Se registrará como recibió cointervención si alguno de sus componentes fue registrado como positivo	Variable compleja	1,2,3
Ingesta de Líquidos	Cantidad de líquido tomado por el pacientes en las últimas 24 horas (Incluyendo: café, chocolate, limonada, suero, gaseosas, jugos, sopas o caldos, etc)	Se preguntará la cantidad de vasos de acuerdo a la siguiente categorías de acuerdo al tipo de recipiente: Pocillos de chocolate Pocillos tinteros Platos de sopa Vaso desechable estándar Otros ¿Cuál?:	Se preguntará durante la evaluación basal el consumo de cada categoría de las últimas 24 horas (recordatorio). A partir de ese momento se le entregará al paciente un vaso desechable plástico y se le instruirá para que tome sus líquidos en ese vaso y para que en un formato registre la cantidad de líquido que va ingiriendo durante el día. Finalmente se sumarán el número de vasos y platos de líquido que consumió el paciente durante cada día.	Razón	1,2,3
Acetaminofen	Cantidad de mg de Acetaminofen por kilo de peso del paciente	**Presentación:** Cantidad de mg, mg/cc que contiene la tableta o el jarabe.	Se multiplicará la presentación por la dosis diaria y se dividirá entre el peso (en Kg) del paciente.	Razón	1,2,3

		Dosis diaria: número de tabletas/día o de cc.	Si/No. Se creará esta variable directamente en la base de datos. En cada día de seguimiento se determinará si el paciente tomó o no el medicamento.	Nominal	
Otros AINES	Cantidad de mg del **AINES** por kilo de peso del paciente. Incluye: Diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, etc.	**Presentación:** Cantidad de mg, gm, mg/cc o cc que contiene el fármaco utilizado. **Dosis diaria:** número de tabletas/día o cc/día	Se multiplicará la presentación por la dosis diaria y se dividirá entre el peso (en Kg) del paciente.	Razón	1,2,3
			Si/No. Se creará esta variable directamente en la base de datos. En cada día de seguimiento se determinará si el paciente tomó o no el medicamento.	Nominal	
Dipirona	Cantidad de mg de **Dipirona** por kilo de peso del paciente.	**Presentación:** Cantidad de mg, gm, mg/cc o cc que contiene el fármaco utilizado. **Dosis diaria:** número de tabletas/día o cc/día	Se multiplicará la presentación por la dosis diaria y se dividirá entre el peso (en Kg) del paciente.	Razón	1,2,3
			Si/No. Se creará esta variable directamente en la base de datos. En cada día de seguimiento se determinará si el paciente tomó o no el medicamento.	Nominal	
Líquidos Endovenosos	Cantidad de cc de **LEV** por kilo de peso del paciente. (Lactacto de Ringer, Solución salina, etc)	**Presentación:** Cantidad de cc que contiene la bolsa de líquido. **Dosis diaria:** número de bolsas aplicadas/día	Se multiplicará la presentación por la dosis diaria y se dividirá entre el peso (en Kg) del paciente.	Razón	1,2,3
			Si/No. Se creará esta variable directamente en la base de datos. En cada día de seguimiento se determinará si el paciente tomó o no el medicamento.	Nominal	
Antihistamínico	Cantidad de mg de **Antihistamínicos** por kilo de peso del paciente.(Loratadina, hidroxicina)	**Presentación:** Cantidad de mg, mg/cc que contiene el fármaco utilizado. **Dosis diaria:** número de tabletas/día o cc/día	Se multiplicará la presentación por la dosis diaria y se dividirá entre el peso (en Kg) del paciente.	Razón	1,2,3
			Si/No. Se creará esta variable directamente en la base de datos. En cada día de seguimiento se determinará si el paciente tomó o no el medicamento.	Nominal	

Variables dependientes: Se preguntará diariamente la presencia de cada síntoma como está a continuación.					
Fiebre	Sensación de elevación de la temperatura o medición de la temperatura a nivel axilar mayor o igual a 38^{o} C		Síntoma: Sensación de fiebre alta (anamnesis). (SI o NO). Signo: Se considerará fiebre si la temperatura axilar es mayor o igual a 38^{o}C (medida con termómetro digital al examen físico).	Nominal	1
Dolor retro-ocular registrará como no evaluable (**NE**).	Dolor constante detrás de los ojos o al movilizar los mismos		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha tenido dolor detrás de los ojos o al movilizarlos?. Se registrará la respuesta del paciente o acudiente (SI o NO).	Nominal	1
Astenia:	Sensación de debilidad para moverse o para realizar las labores cotidianas		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha sentido sensación de debilidad para moverse o para realizar las labores cotidianas?	Nominal	1
Mialgias	Dolor muscular		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor en los músculos?	Nominal	1
Artralgia	Dolor en las articulaciones		Pregunta ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor en las articulaciones (o en las "coyunturas")?	Nominal	1
Cefalea	Dolor de cabeza		Pregunta ¿Durante esta enfermedad ha tenido dolor de cabeza?	Nominal	1
Hiporexia/ anorexia	Disminución o pérdida de las ganas de comer.		Pregunta ¿Durante esta enfermedad ha sentido disminución o pérdida de las ganas de comer o esta comiendo muy poco?	Nominal	1
Tos	Reflejo que consiste en expulsión violenta del aire de los pulmones tras la inspiración profunda, y el cierre de la glotis.		Pregunta ¿Durante esta enfermedad ha tenido tos? Se registrará la respuesta del paciente o acudiente.	Nominal	1
Rinorrea/obstr	secreción nasal u		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad	Nominal	1

ucción nasal	obstrucción nasal		ha tenido secreción por la nariz (Mocos) u obstrucción nasal (sensación de tapazón)?		
Odinofagia	Dolor o ardor en la garganta		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor o ardor en la garganta espontáneo o al deglutir (pasar - ingerir) los alimentos?	Nominal	1
Prurito	Picazón en el cuerpo		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha sentido picazón en el cuerpo?	Nominal	1
Exantema	Coloración roja de la piel, que desaparece a la digito presión.		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad la piel se le ha puesto de color rojo o se ha brotado?	Nominal	1
Náuseas	Tener ganas de vomitar		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha tenido ganas de vomitar?	Nominal	1
Vómito:	Expulsión violenta del contenido gástrico por la boca.		Pregunta ¿Durante esta enfermedad a tenido vómito?.	Nominal	1
Vómito en 24 horas:	Número de veces que vómito durante 24 horas		Si la respuesta anterior es afirmativa se debe preguntar ¿Cuántas veces vomitó en 24/h (el día que más vomitó)? Se registrará el # de veces que el paciente vómito en las últimas 24 horas. Si la respuesta anterior fue negativa se registrará como no aplica (**NA)**.	Razón	1
Diarrea	Deposiciones líquidas o aumento en la frecuencia de la deposición		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha tenido diarrea (deposiciones líquidas o aumento en su frecuencia)?	Nominal	1
Frecuencia de diarrea en 24 horas	Número de veces que tuvo diarrea durante 24 horas		Si la respuesta anterior es afirmativa se debe preguntar ¿Cuántas veces presentó diarrea en 24/h (el día que más hizo deposiciones diarreicas)? la respuesta se debe registrar en números enteros en el espacio correspondiente. Si la respuesta anterior fue negativa se registrará como no aplica (**NA)**.	Razón	1

Dolor abdominal	Sensación de dolor en el abdomen		Pregunta: ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor en el abdomen, “barriga” o “estómago”?	Nominal	1
Ubicación del dolor	Sitio donde sintió más dolor		Pregunta: ¿En donde sintió más dolor?, pídale al paciente que le indique con un dedo el sitio de mayor dolor. La respuesta se deberá registrar utilizando la misma convención del diagrama de dolor abdominal del examen físico, hipocondrio derecho(1) o izquierdo(3), epigastrio(2), mesogastrio (5), hipogastrio(8), flanco derecho(4) o izquierdo(6), fosa ilíaca derecha(7) o izquierda(9) si es generalizado (10) (ver gráfico 1), además se colocará 11 si el paciente refiere dolor en base pulmonar derecho o 12 si es en la izquierda. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar el sitio de mayor dolor se registrará como no evaluable (**NE**). Si el paciente refirió no haber tenido se colocará no aplica (**NA).**	Ordinal	1
Permanencia en cama	Porcentaje del tiempo de vigilia en el que el paciente permaneció en cama		¿Durante el periodo de vigilia tuvo que permanecer en cama?: Nada=N; <50% del tiempo=<; el 50% del tiempo=50; >50% del tiempo= >.	Ordinal	2
Alteración de la Actividad usual	Modificación de la actividad normal del paciente debido a la enfermedad actual		Pregunta: Sus actividades habituales se: Mantuvieron normales=N; Disminuyeron=D; suspendieron totalmente=S.	Ordinal	2
Días de trabajo o estudio perdidos por dengue	# de días que el paciente no asistió al trabajo o al estudio por causa del dengue		Pregunta:¿Cuantos días dejó de asistir al trabajo o al estudio por causa de la enfermedad? (# días hábiles)	Razón	3
Variables independientes					

Número de capsulas indicadas	Cantidad de tabletas de metilprednisolona o placebo indicadas de acuerdo al protocolo del estudio.		# de capsulas que se indicaron de acuerdo al peso del paciente ingesta. La dosis será de **1.5 mg/kg** en dosis únicas. Cada tableta contiene 16 mg.	Razón	1,2,3
Número de capsulas ingeridas	Cantidad de tabletas de metilprednisolona o placebo que fueron ingeridas por el paciente		# de capsulas que finalmente el paciente tomó en presencia del médico.	Razón	1,2,3
Número de sobres indicados	Cantidad de sobre de N-acetilcisteina o placebo indicados de acuerdo al protocolo del estudio.		Se registrará el # de sobres indicados de acuerdo al peso del paciente (Hasta 30Kg **1 sobre/dosis**; entre 30 y 60Kg **2 sobres/dosis**; y >60Kg **3 sobres/dosis**. La intervención se realizará en una dosis por dos ocasiones cada 24 horas)	Razón	1,2,3
Número de sobres ingeridos	Cantidad de sobre de N-acetilcisteína o placebo que el paciente ingiró		Se registrará el # de sobres que finalmente el paciente tomó	Razón	1,2,3

ANEXO B. ACTA 34 DE NOVIEMBRE DE 2005

EL SUSCRITO SECRETARIO EJECUTIVO DE LA SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE LA COMISIÓN REVISORA

En atención a que en Acta No. 34 del 23 de noviembre de 2005, se tienen unos conceptos y recomendaciones a solicitudes por parte de usuarios y que mediante Resolución No. 2006000015 del 05 de Enero de 2006, la Dirección General del INVIMA en uso de las facultades legales que el Decreto 1290 de 1994, el Decreto 123 de 1995 y el Decreto 000936 de 1996 le otorgan, adopta los siguientes numerales del acta en referencia

2.11.20 REFERENCIA: Protocolo 11020416433

Interesado: Universidad Industrial de Santander

Radicado: 5034033 del 18 de octubre de 2005

"Evaluación de la eficacia y seguridad de la Metilprednísolona y la N-acetilcisteina para disminuir la severidad del Dengue".

El interesado solicita a la Comisión Revisora revisión y aprobación del protocolo de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información enviada por el interesado la Comisión Revisora acepta el protocolo.

Dada en Bogotá., D.C a los cinco (5) días del mes de Enero de 2006.

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO

Subdirectora de Medicamentos y Productos Biológicos

Secretaria Ejecutiva de la Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos

Disponible en: http://www.invima.gov.co/version1/

ANEXO C.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ACLARAR LA CAUSA DEL SINDROME FEBRIL AGUDO

Universidad Industrial de Santander - COLCIENCIAS

Antes de que usted decida si va a participar en este estudio, es importante que Usted entienda lo que se hará en el estudio, de manera que Usted tenga la información necesaria para tomar esa decisión. Esto quiere decir que Usted es libre de escoger si participa o no.

Propósito de la toma de las muestras

El dengue presenta síntomas parecidos a otras enfermedades que también causan fiebre, por esta razón el Grupo de Epidemiología Clínica, adscrito al Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Universidad Industrial de Santander (CIE-UIS), le tomará una muestra de sangre para realizar un cuadro hemático (con conteo de las plaquetas) y una prueba de diagnóstico rápido para dengue, con el fin de saber si es el dengue el causante de su Fiebre. Sin embargo, Si la prueba para dengue es negativa una parte de la muestra de sangre se almacenará, para realizar estudios adicionales que permitan conocer si existen otras causas de su enfermedad actual (Fiebre Aguda) y estudiar otros factores asociados.

Quienes pueden participar

Usted ha sido seleccionado para participar en el estudio dado que cumple con los criterios que previamente establecieron los investigadores para poder ingresar. Estos son: ser mayor de 5 años, tener un cuadro febril menor de cinco días sugestivo de dengue y no tener una enfermedad tumoral. En total participarán en el estudio 1252 pacientes.

Confidencialidad

A sus muestras se le asignará un código, sólo los investigadores tendrán acceso al archivo en el cual se vincula su nombre al código de sus muestras. Los datos del estudio se presentarán en forma de promedios y porcentajes y en ningún caso se usarán nombres propios.

Procedimiento, riesgos, beneficios y costo

El médico le realizará unas preguntas y un examen físico completo. Las muestras de sangre serán tomadas con material desechable no reutilizable (1 tubo lila de 4ml y 2 tubos rojos de 6 ml). El riesgo es que al tomar la muestra de sangre se produzca dolor, además puede existir una probabilidad de infección y algunas personas pueden desarrollar un morado (sangre debajo

de la piel), que desaparece en aproximadamente una semana. El médico que lo visitó le informará el resultado por vía telefónica de su cuadro hemático (plaquetas); si la prueba para dengue fue negativa se le darán recomendaciones sobre su enfermedad. Si fue **positiva**, el médico le ofrecerá la posibilidad de ingresar a otro estudio que incluye seguimiento de su enfermedad. Su aceptación nos podrá ayudar a conocer otras causas de fiebre diferentes a dengue que pueden tratarse. Usted no recibirá dinero por su participación, pero todos los exámenes y la valoración por el médico serán costeados por el proyecto.

Derecho a Rehusar

Usted debe saber que su aceptación es totalmente voluntaria. Si no acepta, la conducta de su médico y del equipo de salud no se modificará y se le brindará la misma atención ofrecida a otros pacientes que tienen su misma enfermedad. Así mismo, Si Usted acepta en cualquier momento puede retirar su consentimiento y puede contactar a los investigadores para que sus muestras no sean almacenadas.

Preguntas

Por favor, siéntase en la libertad de hacerme cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. También, si más adelante usted tiene alguna duda adicional acerca del estudio, puede contactar a la médico Ruth Aralí Martínez Vega (Coordinadora del proyecto) en el teléfono 6345781 o 6344000 ext. 3205. Si tiene alguna pregunta acerca de sus derechos puede contactar al Comité de Ética de la UIS a los teléfonos 6456325 o 6343125.

Declaración del participante

Al firmar este documento, Usted está aceptando que entiende la información que se le ha dado y que está de acuerdo en:

Si	**No**	Permitir que se le tome una muestra de sangre para la realización de un cuadro Hemático (con recuento de plaquetas) y una prueba de diagnóstico rápido de dengue.
Si	**No**	Permitir que su muestra de sangre sea almacenada y usada para buscar otros agentes causales de la Fiebre y estudiar otros factores clínicos o bioquímicos asociados
Si	**No**	Aceptaría usted que los investigadores lo contactaran nuevamente para informarlo sobre resultados de las pruebas que se realicen posteriormente.

Si Usted ha aceptado por favor escriba su nombre y firma. Si el paciente es un menor de edad (menor de 18 años) deberá además firmar uno de los padres.

Firma del participante		Nombre del participante:	
Cédula o T.I.:		Fecha:	
Firma del acudiente:			
Cédula:		Nombre del padre o madre	

Declaración del investigador

Yo certifico que le he explicado al paciente sobre esta investigación, y que él entiende el propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación. Todas las preguntas que esta persona ha hecho se le han contestado.

Nombre del investigador:		Firma:	

ANEXO D.

CONSENTIMIENTO INFORMADO
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER-COLCIENCIAS

ENSAYO CLÍNICO: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA METILPREDNISOLONA Y LA N-ACETILCISTEÍNA PARA DISMINUIR LA SEVERIDAD EN DENGUE

Antes de que usted decida si va a participar en este ensayo clínico, es importante que entienda lo que se hará en el estudio, de manera que Usted tenga la información necesaria para tomar esa decisión. Este documento contiene información acerca de la investigación; una vez Usted entienda de lo que se trata, si Usted quiere participar en él se le solicitará que firme este documento. Esto quiere decir que Usted es libre de escoger si participa o no.

Propósito del estudio

El dengue es una infección viral transmitida por los mosquitos. Este virus produce fiebre cuya severidad puede ser variable en cada individuo por razones que aún no se conocen. En un esfuerzo por mejorar nuestro conocimiento sobre esta enfermedad y desarrollar formas más efectivas para controlarla, el grupo de Investigación de Epidemiología Clínica adscrito a la Universidad Industrial de Santander y con la financiación de COLCIENCIAS está llevando a cabo un estudio sobre la presencia de factores que favorecen el desarrollo de esta enfermedad y su tratamiento.

El tratamiento actual para el dengue consiste en la administración de analgésico-antipirético (Acetaminofen, para disminuir el dolor y la fiebre), aumento del consumo de líquido, reposo y vigilancia médica, es decir no se conoce un tratamiento específico para el dengue. Por lo anterior este estudio desea evaluar la eficacia (el efecto) y la seguridad de los fármacos metilprednisolona y N-acetilcisteína en el tratamiento de pacientes con dengue y de esta forma conocer si estos medicamentos pueden disminuir: la severidad de la enfermedad, los síntomas y los días de trabajo o estudio perdidos.

Quienes pueden participar

Usted ha sido seleccionado para participar en el estudio dado que cumple con los criterios que previamente establecieron los investigadores para poder ingresar. Estos son: ser mayor de 5 años, tener un cuadro febril sugestivo de

dengue, con disminución de leucocitos (células de defensa) o plaquetas o tener una prueba rápida en sangre positiva para infección por virus del Dengue. En total participarán en el estudio 400 pacientes.

Procedimiento del estudio
Si Usted acepta participar, el médico lo visitará diariamente hasta que Usted cumpla 8 días de haber iniciado la fiebre y le realizará una entrevista, le medirá el peso, la talla, la tensión y le hará un examen físico completo. Además le tomará una muestra de sangre (un tubo lila de 4ml y 1 tubo rojo de 6ml). En el caso que sea hospitalizado por la enfermedad, el seguimiento por el equipo del estudio se realizará en el sitio donde usted se encuentre. Además, se le contactará telefónicamente después del 10 día para verificar la ausencia de síntomas y se le visitará en su domicilio para un último control 15 días después del inicio de la enfermedad.

Si Usted acepta participar, será distribuido de forma aleatoria (al azar) en uno de los grupos. Usted recibirá como tratamiento metilprednisolona (tabletas) y N-acetilcisteína (sobres) de forma oral o recibirá tabletas y sobres sin fármaco activo (placebo), o una combinación de uno de los fármacos con un placebo según el grupo al cual Usted fue asignado, pero esto sólo será conocido por un investigador del estudio, es decir ni Usted ni el médico, la enfermera o el personal de salud que lo visite sabrá cual de los dos tratamientos está recibiendo.

Las muestras de sangre se utilizarán para realizar diariamente un cuadro hemático con recuento de plaquetas y para determinar si el virus del dengue es el causante de sus síntomas, si éste ha alterado la función del hígado, del riñón o del músculo y para medir otras sustancias que se aumentan por la infección del virus. Los resultados del cuadro hemático se le informarán diariamente. Debido a que los otros exámenes no se realizan inmediatamente porque aún no se conoce su utilidad clínica, estos resultados no le serán entregados. Sin embargo, si usted desea saberlos puede comunicarse posteriormente a los teléfonos que se encuentran más adelante.

Confidencialidad
Toda la información obtenida será maneja por los investigadores protegiendo su privacidad, a Usted se le asignará un código y su nombre será borrado de los archivos de datos, sólo los investigadores tendrán acceso al único archivo en el cual se vincula su nombre con su código, los datos del estudio se presentarán en forma de promedios y porcentajes y Usted no será identificado de forma individual en ningún caso. Si sus muestras de sangre almacenadas son usadas para futuras pruebas, estas serán anónimas y tendrán que ser aprobadas por un Comité de Ética de Investigación en Sujetos Humanos.

Riesgos y beneficios
Los riesgos de este estudio incluyen que al tomar la muestra de sangre se produzca un dolor transitorio, con una baja probabilidad de infección y algunas personas pueden desarrollar un morado o hematoma (sangre debajo de la piel), que desaparece aproximadamente en una semana. En cuanto a la administración de los fármacos, éstos son seguros y han sido utilizados en múltiples enfermedades como urticaria, alergias, en los pacientes con tos, asma y otras enfermedades pulmonares. Sin embargo, existe riesgo de que se disminuya su tensión arterial, o de hacer alergia al fármaco, o de que usted presente algún sangrado digestivo (que se puede también deber directamente al dengue), en cualquiera de los casos existen instrucciones claras del manejo que recibirá por parte del personal que le esté administrando el medicamento.

Considerando lo que se conoce hasta ahora de estos medicamentos, esperamos que le generen más beneficios que riesgos. Adicionalmente, su participación en este estudio nos podrá ayudar a entender mejor la enfermedad y conocer si estos dos medicamentos disminuyen la severidad (el Dengue Hemorrágico), los síntomas y la incapacidad generada por el dengue, con lo cual Usted y personas como Usted podrán beneficiarse de su participación.

Costo y compensación
Usted no recibirá pago alguno por su participación en el estudio, pero todas las pruebas y los medicamentos administrados serán gratuitos, al igual que las visitas hechas por el personal de salud del estudio. Si debido a su evolución clínica es necesario hospitalizarlo, se ha establecido con la institución donde usted consultó inicialmente que se le brindará allí el manejo médico intrahospitalario que usted requiera.

Derecho a Rehusar o abandonar el estudio
Usted debe estar consciente que su participación en el estudio es totalmente voluntaria. En caso de no aceptar participar la conducta de su médico tratante y de todo el equipo de salud no se modificará y se le brindará las mismas terapias ofrecidas a otros pacientes que tienen su misma condición. Aún después de aceptar participar Usted tendrá el derecho a retirarse del estudio o de negarse a contestar una pregunta o a dar una muestra de sangre en el momento que Usted lo desee.

Preguntas
Por favor, siéntase en la libertad de hacerle cualquier pregunta al personal que lo está entrevistando si hay algo que **NO** entendió. Si tiene alguna pregunta adicional sobre el estudio más adelante, Usted puede contactar a la Dra. Ruth Aralí Martínez (Coordinadora del estudio) al teléfono 6345781 o al

6344000 extensión 3205. Si Usted tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en este estudio puede contactar al comité de Ética de la Facultad de Salud de la UIS a los teléfonos 6456325 o 6343125.

Declaración del participante

Nosotros le entregaremos una copia de este documento. Al firmar este, Usted está aceptando que entiende la información que se le ha dado y que está de acuerdo en participar como sujeto de investigación en este estudio.

¿Acepta Usted participar en este estudio voluntariamente? Si☐ No☐

Si su respuesta es afirmativa por favor especifique a continuación con lo que está de acuerdo:

Si No Contestar a las preguntas de una entrevista de manera veraz y permitir que le tomen la presión arterial, peso, talla y le realicen un examen físico.

Si No Dar muestra de sangre para realizar un cuadro hemático y las pruebas mencionadas.

Si No Permitir que su muestra de sangre sea almacenada y usada en estudios futuros incluyendo pruebas genéticas.

Si No Permitir que le sea administrado de forma oral los medicamentos (sobres y tabletas)

Si No Aceptar que se realice un seguimiento telefónico después del 10 día de Enfermedad.

Si No Después de 15 días de la fiebre, en la fase de recuperación, recibir una última visita de control en la que se tomará la última muestra de sangre.

Si No Aceptaría ser contactado de nuevo para informarle sobre resultados de las pruebas realizadas posteriormente.

Si Usted ha aceptado participar, por favor escriba su nombre y firme en el espacio de más abajo. Si el paciente es un menor de edad (menor de 18 años) deberá además firmar uno de los padres.

Firma del participante _____ Nombre del participante: _____

Cédula o T.I.: _____ Fecha: | | | |

Firma del acudiente: _____ _____

Cédula: _____ Nombre del padre o madre

Firma del testigo: _____ _____

Cédula: _____ Nombre del testigo

Dirección: _____ Relación: _____

Firma del testigo: _____ _____

Cédula: _____ Nombre del testigo

Dirección: _____ Relación: _____

Declaración del investigador

Yo certifico que le he explicado al paciente sobre esta investigación, y que él entiende el propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación. Todas las preguntas que esta persona ha hecho se le han contestado.

Nombre del investigador: _____ Firma: _____

ANEXO E. VOLANTE DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Recomendaciones

- ✓ Mantenga **reposo**
- ✓ Tome mucho **líquido**: más de 6 vasos al día
- ✓ No se aplique **inyecciones** que no le haya ordenado el médico
- ✓ Ponga **toldillo** en las camas para evitar el contagio
- ✓ Atento a los **signos de alarma**

Signos de ALARMA

Vaya de inmediato a urgencias si presenta uno de los siguientes:

- ☠ Sangrado abundante
- ☠ Vómito persistente (3 o más veces al día)
- ☠ Dolor de barriga muy fuerte o que no se detiene
- ☠ Ahogo o respiración rápida
- ☠ Mareo al levantarse
- ☠ Postración o agitación (en niños)
- ☠ Debilidad intensa, sudor frío (como si le diera la pálida)

Lo que usted debe saber sobre el DENGUE

CENTRO DE INVESTIGACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

Carrera 32 # 29 - 31 Piso 3

Teléfono 6345781 o 6344000 ext 3205

ANEXO F.

TABLA DE PRESUPUESTO GLOBAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN (EN MILES DE $).

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	COLCIENCIAS	CONTRAPARTIDA	
PERSONAL	96000	46592	**$ 142.592,00**
EQUIPOS	0	10939,72	**$ 10.939,72**
SOFTWARE	3132,5	0	**$ 3.132,50**
MATERIALES	21800	0	**$ 21.800,00**
SALIDAS DE CAMPO	4000	0	**$ 4.000,00**
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0	4900	**$ 4.900,00**
PUBLICACIONES Y PATENTES	2200	0	**$ 2.200,00**
SERVICIOS TÉCNICOS	27600	0	**$ 27.600,00**
VIAJES	0	0	**$ -**
CONSTRUCCIONES/INFRAESTRUCTURA	**0**	10400	**$ 10.400,00**
MANTENIMIENTO	**0**	0	**$ -**
ADMINISTRACION	**4785,541237**	0	**$ 4.785,54**
TOTAL	**$ 159.518,04**	**$ 72.831,72**	**$ 232.349,76**

ANEXO G.

INSTRUMENTO DE CONTROL DE INGESTA DE LIQUIDOS

PROYECTO EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA METILPREDNISOLONA Y LA N-ACETILCISTEINA PARA DISMINUIR LA SEVERIDAD EN DENGUE

CIE-UIS COLCIENCIAS

Nombre: _____ **Código:** _____

Registro de consumo diário de líquidos:

	Día prévio a consulta	**Seguimento**								
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Día y Mes										
	#/día	#/día	#/día	#/día	#/día	#/día	#/día	#/día	#/día	#/día
Vasos de líquido										
Pocillos de chocolate										
Pocillos tinteros										
Platos de sopa										
Vaso desechable estándar										
Otros 1. ¿Cuál?:										
Otros 2. ¿Cuál?:										
Otros 3. ¿Cuál?:										
Otros 4. ¿Cuál?:										
Otros 5. ¿Cuál?:										

ANEXO H.

FORMATO CLÍNICO PARA ENVIÓ DE MUESTRAS
ECA CIE-UIS COLCIENCIAS

Código | **Nombre** | **Edad**
Teléfono

Fecha de inicio de fiebre __ __ (Día) __ __ (Mes) __ __ __ __ (Año) __ __ : __ __ (Hora)

Fecha toma de muestra __ __ (Día) __ __ (Mes) __ __ __ __ (Año) __ __ : __ __ (Hora)

	Si	No		Si	No
Mialgias			Artralgias		
Tos			Rinorrea u obstrucción nasal		
Eritema facial			Exantema (síntoma o signo)		
Vómito			Algún sangrado espontáneo		
Diarrea			Prueba de torniquete positiva		

Envía: _____

PARA USO DEL PERSONAL DEL LABORATORIO:

Rto. plaquetas		**Rto. Leucocitos**	

PANBIO TEST ¿Se hizo la prueba? **Si** ☐ **No** ☐

Resultado	Cont	IgM	Intensidad IgM			IgG	Intensidad IgG		
Positivo			**1**	**2**	**3**		**1**	**2**	**3**
Negativo									

ANEXO I. MANUAL DE RECOLECCIÓN DE DATOS

MANUAL DE TOMA Y REGISTRO DE DATOS
PROYECTOS "VALIDACIÓN DE UNA DEFINICIÓN CLÍNICA DE DENGUE Y EVALUACIÓN DE SU UTILIDAD PARA IDENTIFICAR TEMPRANAMENTE LAS CONDICIONES ASOCIADAS A HOSPITALIZACIÓN" Y "EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA METILPREDNISOLONA Y LA N-ACETILCISTEINA PARA DISMINUIR LA SEVERIDAD EN DENGUE"
CIE-UIS COLCIENCIAS

INSTRUMENTO DE DATOS CLINICOS BASALES

Deberá ser diligenciado por el médico del proyecto, una vez se le informe de la existencia de un posible participante, se haya corroborado los criterios de inclusión y de exclusión y luego de firmarse el consentimiento informado.

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. **Código:** Este número ya estará escrito en cada formato. Corresponde al número que se identificará al paciente dentro del estudio.

2. **Manejo final:** Aunque este ítem está al principio del formato, este dato se escribirá después de la valoración inicial. Se registrará una **X** en la casilla correspondiente al tipo de seguimiento que se realizará. ECA: si el paciente será incluido en el ensayo clínico, será intervenido y será seguido de acuerdo al protocolo del ECA. CH: si el paciente será seguido en el estudio de cohorte. Excluido: si el paciente fue valorado inicialmente, pero se excluyó por cualquier motivo.

3. **Nombres:** En la celda se anotarán el (los) nombre(s) completo (s) del paciente.

4. **Apellidos:** En la celda se consignará el (los) apellido(s) completo (s) del paciente.

5. **CC o N.I.:** Corresponde al número de Identificación del paciente. En adultos número de cédula. En menores de 18 años número de registro o tarjeta de identidad.

6. **Ocupación:** Se registrará el tipo de ocupación del paciente, por ejemplo: ama de casa, estudiante, comerciante, profesor, etc. Adicionadamente, se registrará una **X** sobre la casilla **Indep** si el trabajo del paciente es independiente, es decir no está obligado a cumplir un horario establecido por un tercero, o **Empl** si la persona es empleada de una empresa, cooperativa, almacén, etc; es decir depende de un tercero y debe cumplir un horario establecido.

7. **Edad:** Corresponde a los años cumplidos hasta el momento del ingreso al estudio.

8. **Fecha de nacimiento:** Día, mes y año de nacimiento del paciente.

9. **Lugar de residencia actual:** Corresponde a la dirección completa donde resida actualmente el paciente incluyendo el barrio y municipio.

10. **Teléfono:** Número telefónico de la residencia actual o de su lugar de trabajo, o número de un teléfono móvil (celular) si no tiene teléfono se dejará en blanco.

11. **Género:** En la casilla correspondiente a *Femenino* o *Masculino* se registrará **X** según el sexo del paciente.

12. **Estado Reproductivo:** Si el paciente es de sexo femenino se deberá aclarar el estado reproductivo y se consignará una **X** en la celda correspondiente. *No embarazo*: si ya ocurrió la menarquia pero no se encuentra embarazada (no presenta amenorrea). *Embarazo*: si se

encuentra en estado de embarazo (soportado por test). *Puerperio*: periodo de los primeros cuarenta y dos días después del parto. *Menopausia*: si la paciente presenta amenorrea fisiológica o quirúrgica (histerectomía). *Prepúber:* si no ha tenido la menarquia. Si el paciente es de sexo masculino se registrará *No aplica*.

NOTA: Si existe sospecha de embarazo y la paciente ha sido captada para el ECA, deberá aclararse su estado antes de ser intervenida, si no es posible aclararlo se incluirá en la cohorte.

13. **Raza:** Se registrará una **X** en la celda correspondiente a la raza del paciente definida por su color de piel (negra, mestiza, blanca) o sus característica faciales (asiática).

14. **Sitio de captación:** corresponde al sitio en donde fue captado el paciente. Se registrará el nombre de la institución. Si el paciente es captado a través de antiguos participantes del estudio se deberá consignar como CONTACTO. Además se anotará el nombre de la EPS a la que corresponde el paciente si es del régimen contributivo o subsidiado.

15. **Seguridad social:** Se registrará una **X** en la celda correspondiente al régimen de salud al que pertenezca el paciente. Subsidiado, contributivo, vinculado o si es particular (este último si no tiene ningún tipo de seguridad social).

II. DATOS CRONOLOGICOS

En menores de 12 años se recomienda interrogar al acudiente para obtener los siguientes datos:

16. **Fecha de inicio de fiebre:** Se registra el día, mes, año y hora cuando se detectó la fiebre por primera vez, según sea descrito por el paciente o el familiar. Se utilizará la hora de forma militar (0 - 24h).

17. **Fecha de ingreso al estudio:** Corresponde a día, mes, año hora en el cual el paciente es captado e incluido en el estudio. Se registrará la hora de forma militar (0 - 24h).

18. **Horas desde el Inicio de la fiebre:** Número de horas de evolución de la enfermedad actual, contadas a partir de la hora del inicio de la fiebre hasta la hora de ingreso al estudio.

19. **Día de enfermedad:** Número entero de días de enfermedad contados a partir de la fecha inició de fiebre día 2 (>24 horas), día 3 (>48 horas) día 4 (>72 horas) y día 5 (>96 horas hasta 120 horas) está última fecha sólo podrá registrarse en pacientes del ECA.

20. **Fecha de toma de muestra basal:** Corresponde al día, mes, año y hora en el cual se le tomó al paciente la muestra de sangre para realizar el CH, las pruebas de coagulación y el suero para pruebas bioquímicas y pruebas virológicas.

21. **Fecha de seguimiento hasta:** Se colocará el día, mes y año hasta el cual se seguirá el paciente, dependiendo del estudio al cual pertenezca el paciente. Para los pacientes **INTERVENIDOS** se calculará sumándole a la fecha de inicio de enfermedad (referida por el paciente) 8 días calendario. Por ejemplo, si el paciente refiere que la fiebre empezó el día 2 de febrero entonces la fecha de seguimiento será hasta el día 10 de febrero (independientemente de la hora a la que le haya empezado la fiebre). Para la COHORTE será la fecha en la cual el pacientes cumpla 6 días a partir del inicio de la fiebre (>144 horas). Esta fecha es independiente del hecho de que algunos pacientes requieran más días de seguimiento.

22. **Toma de última muestra:** Esta será registrada sólo cuando se tome esta muestra: día, mes y año en el que se tomó la muestra convaleciente, y debe corresponder (aproximadamente) a 15 días después del inicio de la fiebre.

23. **¿Ha estado fuera del área metropolitana de Bucaramanga en los últimos 30 días?** se registrará un **X** en la casilla correspondiente de acuerdo a la respuesta del paciente o su acudiente. Si la respuesta fue afirmativa se anotará además el sitió donde estuvo el paciente con el fin de precisar si requiere pruebas adicionales como gota gruesa.

24. **¿Ha sido vacunado contra la Fiebre Amarilla en los últimos 10 años?:** Se registrará una **X** en la casilla correspondiente. Si el paciente o acudiente no puede precisar el antecedente se considerará como no evaluable (**NE).**

III. USO DE MEDICAMENTOS

25. Registrar en la columna *Nombre,* el nombre genérico de todos los medicamentos que haya tomado el paciente durante la enfermedad actual. Si el medicamento contiene varios compuestos se consignará el nombre comercial. En la columna *Presentación,* se anotará la misma en la unidad correspondiente (miligramos=mg, gramos=gm, mg/cc). Se pondrá **X** en la casilla según sea la administración oral **(OV)**, endovenosa **(IV),** Intramuscular **(IM)** u **otro** (tópico, inhalado, etc). En la columna dosis se registrará la dosis diaria (número de tabletas por día o número de centímetros cúbicos por día). En la celda de *días de uso* se registrará el tiempo que lleva tomando el medicamento, si es de uso crónico, por ejemplo los antihipetensivos, se colocará una **C**.

26. **Uso anticonceptivos:** En todas las pacientes se interrogará el sobre uso de anticonceptivos orales o inyectados o de otro tipo. Se registrará una X en la celda NA: en pacientes hombres. Si la respuesta es Afirmativa se registrará además una X en la celda correspondiente de acuerdo a si son anticonceptivos orales o intramusculares (IM), o si es otro tipo. También se consignará el tiempo que lleva utilizando este medicamento (en meses) y el nombre del mismo.

IV. COOMORBILIDAD

27. Se registrará en cada celda el nombre de la enfermedad referida por el paciente, que haya sido diagnóstica previamente por un médico.

V. SINTOMAS

Se interrogará al paciente (o al acudiente en menores de 12 años) para la obtención de los siguientes datos.

A. SINTOMAS GENERALES

28. **Fiebre:** Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido fiebre? la respuesta se registrará en la celda respectiva como **X** si es afirmativa o negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

29. **Dolor retro-ocular:** Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido dolor detrás de los ojos o al movilizarlos? la respuesta se registrará en la celda respectiva como **X** si es afirmativa o negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

30. **Escalofríos:** Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido escalofríos? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** cuando sea afirmativa, o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

31. **Astenia:** Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido sensación de debilidad para moverse? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

32. **Mialgias:** Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor en los músculos? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

33. **Artralgia:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor en las articulaciones (o en las "coyunturas")? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

34. **Cefalea:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido dolor de cabeza? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

35. **Hiporexia/anorexia:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido disminución o pérdida de las ganas de comer o esta comiendo muy poco? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**). [1,2]

36. **Tos:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido tos? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

37. **Rinorrea/obstrucción nasal:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido secreción por la nariz (Mocos) u obstrucción nasal (sensación de tapazón)? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

38. **Hiperalgesia:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor o ardor en la piel? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

39. **Odinofagia:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor o ardor en la garganta espontaneo o al deglutir (pasar - ingerir) los alimentos? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

40. **Prurito:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido picazón en el cuerpo? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

41. **Exantema:** al preguntar ¿Durante esta enfermedad la piel se le ha puesto de color rojo o se ha brotado? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es

negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

B. SINTOMAS GASTROINTESTINALES

42. Náuseas: al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido ganas de vomitar? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

43. Vómito: al preguntar ¿Durante esta enfermedad a tenido vómito?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

44. Vómito en 24 horas: Si la respuesta anterior es afirmativa se debe preguntar ¿Cuántas veces vomitó en 24/h (el día que más vomitó)? la respuesta se debe registrar en números enteros en el espacio correspondiente. Si la respuesta anterior fue negativa se registrará una **X** en la celda no aplica (**NA)**.

45. Diarrea: al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido diarrea (deposiciones líquidas o aumento en su frecuencia)?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

46. Frecuencia de diarrea en 24 horas: Si la respuesta anterior es afirmativa se debe preguntar ¿Cuántas veces presentó diarrea en 24/h (el día que más hizo deposiciones diarreicas)? la respuesta se debe registrar en números enteros en el espacio correspondiente. Si la respuesta anterior fue negativa se registrará una **X** en la celda no aplica (**NA)**.

47. Dolor abdominal: al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido dolor en el abdomen, "barriga" o "estómago"? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

48. Tipo de dolor abdominal: Si la respuesta de la pregunta anterior es positiva se deberá preguntar ¿De qué tipo ha sido el dolor? Para caracterizar el tipo de dolor según la información dada por el paciente, Se colocará en la celda correspondiente una **X** si el dolor es de tipo cólico (retorcijón), tipo punzada, tipo ardor (quemante) o si es otro tipo. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**). Si el paciente refirió no haber tenido dolor abdominal se colocará una **X** en la celda NA (No aplica).

49. Presentación del dolor: Si el paciente refirió dolor se deberá además preguntar ¿Cómo era el dolor intermitente o constante? Se registrará en la celda correspondiente una **X** si el dolor es intermitente o si es constante según las características dadas por el paciente. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la presentación del dolor se registrará como no evaluable (**NE**). Si el paciente refirió no haber tenido dolor abdominal se colocará una **X** en la celda **NA** (No aplica).

50. Ubicación del dolor: al preguntar ¿En donde sintió más dolor?, pídale al paciente que le indique con un dedo el sitio de mayor dolor. La respuesta se deberá registrar en la celda correspondiente utilizando la misma convención del diagrama de dolor abdominal del examen físico, hipocondrio derecho(1) o izquierdo(3), epigastrio(2), mesogastrio (5), hipogastrio(8), flanco derecho(4) o izquierdo(6), fosa ilíaca derecha(7) o izquierda(9) si es generalizado (10)

(ver gráfico 1), además se colocará 11 si el paciente refiere dolor en base pulmonar derecho o 12 si es en la izquierda. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar el sitio de mayor dolor se registrará como no evaluable (**NE**). Si el paciente refirió no haber tenido dolor abdominal se colocará una **X** en la celda **NA** (No aplica).

C. SINTOMAS RELACIONADOS CON HIPOTENSION

51. Visión borrosa: al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha tenido visión borrosa al ponerse de pie? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

52. Mareo: Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha sentido mareo (que el mundo gire o que se va a caer) al ponerse de pie?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

53. Fosfenos: La percepción de destellos luminosos se preguntará así ¿Durante esta enfermedad ha visto luces o estrellitas al ponerse de pie o al moverse?. La respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**). 4

D. SINTOMAS NEUROLOGICOS

54. Convulsiones: A la pregunta ¿Durante esta enfermedad ha presentado convulsiones, movimientos involuntarios e incoordinados de las extremidades?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

55. Somnolencia: A la pregunta ¿Durante esta enfermedad se ha tornado somnoliento, es decir se duerme fácil y frecuentemente?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

56. Insomnio: A la pregunta ¿Durante esta enfermedad ha presentado dificultad para conciliar sueño o se está despertando más temprano que antes?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

57. Irritabilidad: A la pregunta ¿Durante esta enfermedad su comportamiento ha cambiado y se ha tornado irritable o agresivo?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

58. Tristeza: A la pregunta ¿Durante esta enfermedad se ha sentido triste o tienes ganas de llorar frecuentemente?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa. Si el paciente o el acudiente no pueden precisar la ocurrencia del síntoma se registrará como no evaluable (**NE**).

E. SINTOMAS HEMORRAGICOS

59. Gingivorragia espontánea: Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha presentado sangrado espontáneo de encías?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

60. **Epistaxis espontánea:** A la pregunta ¿Durante esta enfermedad ha presentado sangrado nasal espontáneo, sin realizar esfuerzo?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

61. **Gingivorragia no espontánea:** Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha presentado sangrado de las encías al cepillarse los dientes o al comer?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

62. **Epistaxis no espontánea:** Al preguntar ¿Durante esta enfermedad ha presentado sangrado por la nariz al realizar esfuerzo (estornudar, sonarse)?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

63. **Hematemesis:** definida como vómito de contenido hemático, producto de una pérdida de sangre en el tracto gastrointestinal superior, que puede ser Vómito en "cuncho de café" de aspecto negruzco o hematemesis franca de color rojo brillante (sangre fresca). Para averiguar el síntoma se preguntará ¿Durante esta enfermedad ha presentado sangrado en el vómito o vómito oscuro como cuncho de café? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

64. **Melenas:** definida como eliminación de heces negras, alquitranadas, brillantes, pegajosas, fétidas y de consistencia pastosa. Para averiguar el síntoma se preguntará ¿Durante esta enfermedad ha tenido deposición negra, alquitranada pegajosa o pastosa, con olor fétido? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

65. **Rectorragia:** o hematoquexia definida como la emisión de sangre roja por el ano de forma aislada o junto con las heces. Para averiguar el síntoma se preguntará ¿Durante esta enfermedad ha presentado sangrado en la deposición (sangre fresca- roja) o ha sangrado por el ano? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

66. **Hematuria macroscópica:** definida como la presencia de sangre en la orina. Para averiguar el síntoma se preguntará ¿Durante esta enfermedad ha visto presencia de sangre en la orina?, la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.

67. **Fecha de última regla (FUR):** día, mes y año de la última menstruación. En el caso de que la paciente hay sido histerectomisada o que sea Prepúber se registrará una X en la celda correspondiente. Si es un hombre se registrará una X en la celda NA.

68. **Metrorragia:** definida como sangrado anormal del útero (en frecuencia o en cantidad), que aparezca **fuera de la menstruación** (intermenstrual). Para averiguar el síntoma se preguntará ¿Durante esta enfermedad ha presentado sangrado vaginal en tiempo fuera de su periodo menstrual normal?. La respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa.[3] Si el paciente es de sexo masculino se colocará una **X** en la celda **NA** porque no aplica.

69. **Menorragia:** definida como sangrado menstrual anormal (profuso (flujo suficiente que requiere cambio de toalla o tampón cada hora) o prolongado (>7días)). Para averiguar el síntoma se preguntará ¿Con esta enfermedad le ha aumentado el sangrado a tal punto que Implica cambio de toalla o de tampón cada hora o ha prolongado su menstruación por más de 7 días? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa según la formación brindada por la paciente.[6,7,8] Si el paciente es de sexo masculino se colocará una **X** en la celda **NA** porque no aplica.

70. **Otro:** Incluye cualquier otro tipo de manifestación hemorrágica (sangrado ótico, oftálmico, etc). Para averiguar si existe otro síntoma se preguntará ¿Durante esta enfermedad ha

presentado otras hemorragias como sangrado por el oído o en el ojo? la respuesta se registrará como **X** en la celda **SI** si es afirmativa o **NO** si es negativa según la formación brindada por la paciente.

71. **Cual otro síntoma hemorrágico:** Si la respuesta a la anterior pregunta es positiva se deberá preguntar **¿Cuál?** y la respuesta deberá anotarse textualmente en el espacio correspondiente. Si la pregunta número 66 es negativa se colocará una **X** en la casilla **NA** (no aplica).

72. **Otros síntomas no interrogados:** se registrará una **X** en la casilla **NO** si el paciente no refiere otros síntomas adicionales. Pero si el paciente refiere otros síntomas no evaluados previamente, como por ejemplo coloración amarillenta en escleras, diaforesis, etc, se colocará una **X** en la casilla **SI** y se registrará el síntoma en el espacio en blanco.

73. **Alteración de la Actividad usual:** se evaluará la modificación de la actividad normal del paciente debido a la enfermedad actual a través de la pregunta sus actividades habituales se Mantuvieron normales=**N**; Disminuyeron=**D** o suspendieron totalmente=**S**?. Lo anterior se registrará día a día, desde que empezó la fiebre hasta el momento del ingreso, colocando una X en la celda marcada con la letra correspondiente. Entiéndase por actividad habitual aquella que el paciente usualmente realiza durante el día, por ejemplo en el caso del ama de casa correspondería a la realización de actividades en el hogar como cocinar, lavar, etc. En el caso de los ancianos, por ejemplo salir a caminar.

74. **Permanencia en cama: se evaluara el** Porcentaje del tiempo de vigilia en el que el paciente permaneció en cama a través de la pregunta. ¿Durante el periodo de vigilia tuvo que permanecer en cama?: Nada=**N**; <50% del tiempo=**<**; el 50% del tiempo=**50**; >50% del tiempo= **>**. Lo anterior se registrará día a día, desde que empezó la fiebre hasta el momento del ingreso, colocando una X en la celda marcada con la letra o símbolo correspondiente. Para esta pregunta se le precisará al paciente que el tiempo sobre el cual se le está interrogando es aquel en el que él usualmente no duerme.

VI. EXAMEN FISICO

A. SIGNOS GENERALES

75. **Talla**: se obtendrá en posición de bipedestación, con un estadiómetro móvil o fijo a la pared. El paciente será ubicado apoyando los talones, las nalgas y los hombros contra la pared, derecho y mirando al frente. El pliegue ocular externo debe estar a la misma altura que el meato auditivo externo en el momento de la medición, la cual se hará teniendo en cuenta la coronilla del paciente. La medición se realizará sólo en evaluación basal.[1,2]

76. **Peso:** Se realizará en una báscula de pie, situando al paciente en el centro de ésta, vestido con ropa ligera y descalzo. Se registrará el resultado redondeando al 0.1 Kg más próximo. La medición se hará diariamente.[1,2]

77. **Frecuencia respiratoria:** Se deberá contar en 30 segundos y se multiplicará por dos para obtener el resultado, que se registrará como número entero en el espacio correspondiente al día del examen.[1,2]

78. **Temperatura:** se tomará en la axila con termómetro digital, de la siguiente forma, se enciende el termómetro oprimiendo el botón, se coloca el termómetro en la axila con el brazo presionado contra el cuerpo hasta que el termómetro emita el segundo bip que indica la terminación de la lectura, se registrará la cifra que se observe en la pantalla del termómetro digital en grados centígrados.[1,2,3,9]

79. **Fiebre:** Se considerará fiebre si la temperatura axilar es mayor o igual a 38°C, si la hay se registrará en la celda **SI** con un **X**, si la temperatura es inferior a esta cifra se colocará un **X** en la celda **NO**. [1,2,3,9]

80. **Deshidratación:** Cuando el paciente presente algún grado de deshidratación se registrará una **X** en la Casilla **SI,** si el paciente se encuentra hidratado en el momento del examen físico se colocará un **X** en la celda **NO**.

81. **Grado de deshidratación:** se registrará una **X** en la celda que corresponda de acuerdo al grado de deshidratación que presente el paciente. *DHT Grado I* es la referencia de sensación de sed por parte del paciente durante el examen físico; *DHT Grado II* correspondiente a la referencia de sed más la evidencia de mucosa oral seca y; *DHT grado III* cuando además de los dos hallazgos anteriores se encuentre hipotensión o alteración del estado de conciencia. Si la respuesta anterior fue negativa se registrará una **X** en la celda **NA** (no Aplica).

82. **Paciente Irritable:** El paciente se encuentra con alteración en el comportamiento, llora fácilmente, esta inquieto, se mueve constantemente. Se registrará una **X** en la celda correspondiente dependiendo de su estado.

83. **Alteración de la conciencia:** Durante el examen físico se debe definir si el paciente presenta alteración de la conciencia. Definida esta como, la presencia de 1. somnolencia es decir el paciente se duerme frecuentemente, pero puede ser despertado fácilmente al estimularlo y su respuesta verbal y motora es adecuada. 2. Estado de Estupor, es decir el paciente esta dormido pero se puede obtener respuesta al estimularlo tactilmente de forma persistente o con un estimulo doloroso, puede tener movimientos espontáneos pero tan pronto como cesa el estímulo vuelve a su estado inicial. 3. Estado de Coma es decir el paciente se encuentra inconsciente y no hay respuesta a ningún tipo de estímulo. Se registrará una **X** en la celda correspondiente dependiendo de su estado.

84. **Eritema facial:** Si existe coloración rojiza de la cara, especialmente en los pómulos se registrará una **X** en la celda **SI**, si no se observa el signo se registrará en la celda **NO**.[3,9]

85. **Inyección conjuntival:** Si durante el examen físico se encuentra coloración rojo intensa en la superficie del ojo por dilatación de los vasos sanguíneos, se registrará una **X** en la celda **SI**, si no se observa el signo se registrará en la celda **NO**.[2]

86. **Eritema orofaríngeo:** Si durante el examen físico se encuentra coloración rojo intensa en la orofaringe, se registrará una **X** en la celda **SI**, si no se observa el signo se registrará en la celda **NO.**

B. SIGNOS CARDIOVASCULARES

87. **Piel Fría y pegajosa:** se examinará la piel para identificar si esta fría y pegajosa, ya que hace parte de los criterios de choque por dengue. Se consignará en la respectiva celda una **X** dependiendo si está o no presente el signo.[10]

88. **Cianosis peribucal:** si existe coloración azulada alrededor de la boca, se registrará una **X** en la celda **SI**, si no se observa el signo se registrará en la celda **NO**.[2]

89. **Cianosis ungueal:** si existe coloración azulada de los lechos ungueales, se registrará una **X** en la celda **SI**, si no se observa el signo se registrará en la celda **NO**.[2]

90-91 Frecuencia cardiaca 30/15: Se medirá la FC 30 seg. antes y 15 segundos después de ponerse de pie. Serán consignados en el formato los datos de FC 30 seg. antes y 15 seg. después en lat/min, respectivamente.

92 y 93. Presión arterial: Se medirá con tensiómetro digital en los adultos y de forma manual en los niños. Se tomará en el brazo derecho, una vez el paciente haya permanecido en reposo por lo menos **cinco** minutos, una toma en posición **supina** y otra vez **un** minuto después de ponerse **de pie**. Hay que tener en cuenta lo siguiente. 1. Uso de manguito adecuado, en los adultos debe ser la anchura equivalente a la tercera parte o a la mitad de la circunferencia del brazo.

En los niños el manguito debe cubrir aproximadamente las dos terceras partes del brazo. Se colocará el manguito con la marca que trae sobre la arteria humeral y el borde inferior 2-3 cm por encima del pliegue antecubital. 2. Si hay que repetir la medida, se dejará transcurrir al menos 15 seg. con el manguito totalmente desinflado o elevar la extremidad por 5 segundos. 3. Se tomará la tensión sistólica al aparecer los ruidos de Korotkoff (1 fase) y la tensión diastólica al desaparecer éstos (5ta fase).
Los datos de esta medición serán registrados en mmHg.[1,2]

Para tomar la presión arterial con el equipo automático digital MARK OF FITNESS deberá seguir las siguientes instrucciones:

1. Inserte la manguera en el orificio del lado izquierdo del equipo.
2. Oprima el botón "Power" para encenderlo, se verá en la pantalla un cero.
3. Coloque el brazalete sobre el brazo de tal manera que la manguera de aire quede en el centro del brazo y la marca del brazalete sobre la arteria humeral, teniendo en cuenta que quede a 2.5cm por encima de la fosa antecubital.
4. Para iniciar la toma de la presión presione el botón "start" con lo cual se inflará el brazalete, la inflación parará automáticamente.
5. Luego la presión empieza a disminuir hasta que emite unos bips que anuncia el valor de la PA. La pantalla muestra el resultado de la medida de PA alternado con el resultado del pulso.
6. Para apagarlo, nuevamente oprima el botón "power".

94. Presión de pulso: es la diferencia que existe entre la PAS y la PAD. Se consignará en el espacio correspondiente al día de la realización del examen, en números enteros con unidades en mmHg. Es un signo de choque si se encuentra <de 20mmHg.[5,10]

95. Presión arterial media: (PAM) se calculará con la fórmula (PAD + (PAS-PAD)/3) basados en los datos digitales en la posición supina. Se consignará en mmHg.

96. Hipotensión: Se considerará hipotensión si 1. En menores de 18 años la PAS y/o PAD están por debajo del percentil 5 para la edad (Tabla report of the Task Force on blood presure control in children, National Heart, Lung, ans Blood institute). 2. Si la TAM es menor de 60mmHg. 3. Disminución de PAS y/o PAD igual o mayor a 30mmHg de la de línea de base de cada paciente. Será registrada en la celda **SI** una **X** si hay hipotensión o en la celda **NO** si el paciente no cumple con los criterios mencionados.[3,5,11,12]

97. Hipotensión ortostática: se define como una reducción de la presión arterial de por lo menos **20mmHg** de la presión sistólica y al menos **10mmHg** de la presión diastólica, dentro de los **3 minutos siguientes** de haber asumido la postura erecta a partir de la posición supina. Será registrada en la celda **SI** una **X** si hay hipotensión ortostática o en la celda **NO** si el paciente no cumple con los criterios mencionado, de acuerdo al resultado del cálculo.[5]

C. SIGNOS DE EXTRAVACION DE PLASMA

98. Edema parpebral: si hay evidencia durante el examen físico de acumulación de líquido en el tejido parpebral con aumento del tamaño(Hinchazón) de los párpados, se registrará una **X** en la celda **SI**, si no está presente el signo se colocará una **X** en la celda **NO**.[1,2,3]

99. Fascies abotargadas: si durante el examen físico hay edema o hinchazón facial por acumulación de líquidos y se observa la cara sin expresión, con labios y lengua agrandados, se registrará una **X** en la celda **SI**, si no está presente el signo se colocará una **X** en la celda **NO.** [3,13]

Signos de derrame pleural: se realizará examen físico cardiopulmunar buscando signos de derrame pleural definidos como:

100. Matidez basal: se registrará una **X** en la celda **SI,** si se encuentra durante la percusión del tórax matidez en una o ambas bases pulmonares; si está normal la percusión (resonante) se colocará **X** en la celda **NO**.

101. Ausencia de frémito táctil: se registrará una **X** en la celda **SI,** si se encuentra durante la palpación del toráx ausencia del fremito táctil en una o ambas bases pulmonares; si la palpación es normal se colocará **X** en la celda **NO**.

102. Disminución del murmullo vesicular: se registrará una **X** en la celda **SI,** si se encuentra durante la auscultación disminución del murmullo vesicular en una o ambas bases pulmonares; si la auscultación es normal se colocará una **X** en la celda **NO**. [1,2]

103. Signos de derrame pericárdico: se deberá registrar en la celda correspondiente una **X** en la celda **SI** hay disminución de los ruidos cardiacos al examen físico, si los ruidos están normales se colocará una **X** en la celda **NO**.[2]

104. Perímetro abdominal: se medirá con la cinta métrica, en posición supino, teniendo en cuenta como sitio de referencia el ombligo y su resultado será anotado en cm en el espacio correspondiente.[1,2]

Signos clínicos de Ascitis: se realizará examen físico del abdomen buscando signos de ascitis

105. Matidez Cambiante: si la hay se registrará **X** en la celda **SI**, ésta se define como cambio de la matidez presente en los flancos y/o en mesogastrio durante la percusión del abdomen en posición decúbito supino a matidez en fosas iliacas e hipogastrio al ponerse de pie el paciente. Si la percusión es normal (timpanismo) en flancos se registrará **X** en la celda **NO**.[1,2]

106. Onda ascítica: con el paciente en decúbito supino, el paciente colocará una mano en la línea media vertical del abdomen, mientras el examinador colocará sus manos una a cada lado del abdomen, él deberá percutir súbitamente en un lado. Sentirá con la punta de los dedos de la otra mano el impulso de la onda líquida si hay ascitis. Si existe será consignará **X** en la celda **SI,** si no existe se registrará una **X** en la celda **NO**. [1,2]

107. Hidrocele: Se examinará los genitales en los niños menores de 10 años o en adultos que refieran presencia de inflamación de éstos; si se encuentra al examen físico edema en testículos se registrará **X** en la celda **SI**, si no existe **X** en la celda **NO**.

108. Edema en miembros inferiores: será medido presionando con el dedo índice sobre la prominencia ósea o maléolo interno de la tibia por 10 segundos, será positivo si se observa

una depresión en el sitio presionado. Si existe se registrará **X** en la celda **SI**, si no existe **X** en la celda **NO**.

109. Grado de Edema de miembros inferiores: si el signo anterior es positivo, se deberá especificar extensión de la siguiente forma, *Grado I* edema hasta el tobillo, *Grado II* edema hasta la rodilla y *grado III* sobre la rodilla. Se registrará una **X** en la celda correspondiente.[1,2,3] Si la respuesta anterior fue negativa se colocará una **X** en la celda **NA** (No aplica).

D. SIGNOS GASTROINTESTINALES

110-111. Proyección hepática, hígado DRCD: el examinador deberá determinar el tamaño hepático(proyección hepática), para lo cual realizará maniobras de percusión para localizar los bordes hepáticos superior e inferir, al igual que la palpación y la técnica del rascado (técnica auscultatoria que detecta la diferencia de transmisión del sonido entre un órgano hueco y uno sólido) teniendo en cuenta como punto de referencia **la línea medioclavicular derecha**, en posición supina y al final de la espiración. La proyección hepática se deberá consignar en **cm**. Además se deberá consignar en centímetros cuanto rebasa el hígado al borde de la reja costal derecha a nivel de la línea medioclavicular (pregunta 111).

112. Hepatomegalia: En niños se considera que existe Hepatomegalia si la proyección hepática es palpable más de 2 cm por debajo de la reja costal derecha. En adultos si el hígado es palpable por debajo de la reja costal.

113. Dolor abdominal: al realizará el examen físico se reportará si se encontró dolor a la palpación del abdomen con una **X** en la celda **SI**. Si no hubo dolor se colocará una **X** en la celda **NO**.

114. Localización del dolor sitio de mayor dolor: se deberá ubicar el sitio de mayor dolor al examen físico según la siguiente codificación, hipocondrio derecho(1) o izquierdo(3), epigastrio(2), mesogastrio (5), hipogastrio(8), flanco derecho(4) o izquierdo(6), fosa ilíaca derecha(7) o izquierda(9), si no se puede ubicar exactamente el punto de mayor dolor se registrará como generalizado (10). En la celda se registrará el código del sitio.[2] Si la respuesta 107 es negativa se registrará una **X** en la celda **NA** (no aplica).

115. Extensión del dolor abdominal: de acuerdo al examen físico se registrará una **X** en la celda de la zona donde se encuentra ubicado el sitio de mayor dolor según la siguiente distribución; **superior:** si se encuentra limitado al abdomen superior (hipocondrio derecho, izquierdo y epigastrio); **Medio:** si se encuentra limitado al abdomen medio (mesogastrio, flanco derecho e izquierdo); **Inferior:** limitado al abdomen inferior (hipogastrio, fosa ilíaca derecha e izquierda) y **generalizado:** si el dolor se extiende a más de una zona. Además, los sitios de dolor se señalarán con una X en el gráfico del abdomen que se encuentra en el formato. [2] Si la respuesta 107 es negativa se registrará una **X** en la celda **NA** (no aplica).

116-118. Signos de irritación peritoneal: presencia durante el examen de contractura abdominal, abdomen entabla, o Blumberg positivo (dolor al rebote o descompresión súbita del abdomen). Si existen los signos se registrará en la celda **SI** una X, si no existen signos se registrará una **X** en la celda **NO**.

E. SIGNOS HEMORRAGICOS

119. Prueba de torniquete: se realizará en el brazo derecho, inflando el manguito del esfingomanómetro hasta alcanzar la presión intermedia entre la PAS y PAD, la presión se

mantendrá por **5** minutos, después se desinflará el manguito y se contarán el número de petequias distales al brazalete en un área de 2.5cm^2 (utilizando la regleta) al menos tres minutos después de haber suspendido la prueba. La prueba es positiva si se encuentran más de 20 petequias en el área examinada y se registrará con una **X** en la celda **positiva,** si hay <20 petequias se pondrá una **X** en la celda **negativa**.

120. Número de petequias: se registrará en el espacio el número de petequias encontradas dentro de la regleta. Si no se puede contar las petequias debido a que son confluentes o son muchas se colocará 60 en el espacio correspondiente.

121. Tiempo de tolerancia del torniquete: se registrará los minutos que el paciente toleró el torniquete.

122. Gingivorragia: se consignará la presencia de sangrado por encías durante el examen físico con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**.

123. Epistaxis: se consignará la presencia de sangrado activo por la nariz durante el examen físico con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**.

124. Hematemesis: si se evidencia durante la visita diaria vómito de contenido hemático (Vómito en "cuncho de café" o hematemesis franca), se registrará con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**.

125. Melenas: si se evidencia eliminación de heces negras, alquitranadas, brillantes, pegajosas, fétidas y de consistencia pastosa durante la visita diaria, se registrará con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**.

126. Rectorragia: o hematoquexia, si se evidencia emisión de sangre roja por el ano de forma aislada o junto con las heces, se registrará con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**.

127. Metrorragia: si se evidencia sangrado uterino (en frecuencia o en cantidad), fuera de la menstruación normal, durante la visita diaria, se registrará con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**. Si el paciente es de sexo masculino se colocará una **X** en la celda **NA** (no aplica).

128. Hematuria macroscópica: si se evidencia presencia de sangre en la orina durante la visita diaria, será registrada con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**.

129. Menorragia: si se evidencia sangrado menstrual anormal (profuso (flujo suficiente que requiere cambio de toalla o tampón cada hora) o prolongado(>7días)) durante la visita diaria, se registrará con una **X** en la celda **SI**, si no la presenta con una **X** en la celda **NO**. Si el paciente es de sexo masculino se colocará una **X** en la celda **NA** (no aplica).

130. Petequias: se consignará una **X** en la celda **SI,** si se encuentran petequias durante el examen físico, definidas como coloración rojo-purpúrea, no decolorable a la presión, con un diámetro menor de 0.5cm. Si no hay petequias se registrará una **X** en la celda **NO.**

131. Extensión de petequias: Si la respuesta anterior fue positiva, se medirá además la extensión de las petequias utilizando la regla de los nueve de Wallace (descrita acontinuación), se colocará el porcentaje en la celda con el signo %; si no existen petequias se registrará una **X** en la celda **NA** (No aplica).[2,15,16,17]

Equivalencias de porcentaje de superficie corporal en adultos Regla de los nueve.

- - Cabeza: 9% (cuello 2% y cabeza 7%)
- - Tórax anterior: 9%
- - Tórax posterior:9%
- - Abdomen anterior: 9%
- - Abdomen posterior: 9% (cada glúteo 2.5%)
- - Miembro superior: 9% (brazo: 3%; antebrazo: 3%; mano: 3%(1.5%dorso))
- - Miembro inferior anterior: 9%
- - Miembro inferior posterior: 9%
- - Región genital: 1%

132. **Equimosis**: Se consignará una **X** en la celda **SI,** si durante el examen físico se encuentran equimosis que hubiesen aparecido durante esta enfermedad actual, definidas como coloración rojo-purpúrea, no decolorable, de tamaño mayor a 0.5cm. Si no hay equimosis se registrará una **X** en la celda **NO.**

133. **Extensión de Equimosis:** Si la respuesta anterior fue positiva, se medirá además la extensión de las equimosis utilizando la regla de los nueve (descrita antes), se colocará el porcentaje en la celda con el signo %; si no existen equimosis se registrará una **X** en la celda **NA** (No aplica). [2,15,16,17]

Señale en el gráfico la extensión de las petequias (con color rojo) y/o las equimosis con color azul.

134. **Púrpura**: si se evidencia durante el examen físico diario un exantema (lesiones maculopapulares) petequial confluente en más del 50% de la superficie corporal (calculado por la técnica de los nueve) acompañado de sangrado espontáneo de mucosas o equimosis, se registrará una **X** en la celda **SI**, si no presenta púrpura se registrará una **X** en la celda **NO**.

135. **Exantema:** se registrará la presencia de coloración rojiza en la piel con una **X** en la celda **SI** o en la celda **NO** si esta ausente este signo.

136. **Otra hemorragia**: si se encuentra al examen cualquier otra hemorragia se registrará una **X** en la celda **SI**; si no la hay se colocará una **X** en la celda **NO.**

137. **¿Dónde?:** Si la anterior respuesta fue positiva, se especificará el sitio donde se encontró la hemorragia, por ejemplo conjuntiva. Si la anterior respuesta fue negativa se registrará una **X** en la celda **NA** (no aplica).

138. **Otro signo:** Si durante el examen físico se encuentra otro signo no evaluado anteriormente, por ejemplo ictericia, se registrará un **X** en la celda **SI** y se escribirá el signo en la celda **¿Cuál?**. Si no existe se registrará una **X** en la celda **NO**.

VII. IMPRESIÓN DIAGNOSTICA

139. **Signos de choque:** A la pregunta ¿el paciente tiene signos de choque?, al encontrar durante el examen físico signos de choque el evaluador deberá registrar una **X** en la celda **SI.** Para considerar choque el paciente debe tener **todos** los siguientes 4 criterios, pulso débil y rápido, presión de pulso <20mmHg, hipotensión para la edad (ya definida) y piel fría y pegajosa o alteraciones de la conciencia. Para definir pulso rápido se considerará para niños de 1 a 10 años >120 latidos/minuto, en mayores de 10 años >100 latidos/minuto y como pulso débil aquel que no sea palpable fácilmente o no se pudo tomar.[10] Si no presenta estos signos

se colocará una **X** en la celda **NO**. (Serán causa de exclusión para el ECA, por lo cual estos pacientes deberán ser manejados en el seguimiento de cohorte).

140. Diagnóstico clínico de dengue hemorrágico: a la pregunta ¿el paciente presenta dengue hemorrágico? el evaluador colocará una **X** en la celda correspondiente, según la respuesta sea afirmativa o negativa. Para considerar **diagnóstico clínico de DH** deberá tener trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ mm^3), alguna manifestación hemorrágica (espontánea o prueba de torniquete positiva) y al menos uno de los siguientes parámetros: Signos de derrame pleural, Signos de ascitis o Viraje del hematocrito mayor al 20%.

141. Remisión para hospitalización: a la pregunta ¿es necesario remitir al paciente al centro de referencia? se registrará una **X** en la celda correspondiente dependiendo si se requiere o no manejar al paciente de forma intrahospitalaria, teniendo en cuenta las Guías de Manejo de Dengue de área Metropolitana de Bucaramanga.

VIII. DATOS DE LABORATORIO

Cuadro hemático: se registrará una **X** en la casilla **Inter** si el cuadro hemático (CH) se realizó en el Laboratorio de UIS (dependiente del proyecto); o en la celda **Exter** si el CH se realizó en otra institución. Se consignará día y mes de realización de cada CH. Los primeros 4 CH se registrarán en el formato basal, los siguientes en el formato de seguimiento.

142. Hemoglobina: se registrará en gramos/decilitro.

143. Hematocrito: se registrará como porcentaje (%).

144-151. Leucocitos: se registrará el recuento de leucocitos totales del CH como celulas/mm^3. El porcentaje de cada tipo de blancos se registrará en la celda correspondiente (linfocitos, polimorfos, monocitos, eosinófilos, basófilos, cayados y linfocitos reactivos).

152. Plaquetas: Se registrará el recuento de plaquetas por mm^3.

IX. DATOS DE INCLUSIÓN Y SEGUIMIENTO

153. Exclusión de paciente: si por alguna razón (leucocitosis, etc.) los paciente evaluados para cohorte es excluido de todos los estudios, es decir no será seguido, se registrará una **X** en la celda **SI.** Si se incluyó en cualquiera de los dos proyectos se colocará una **X** en la celda **NO.** En el caso del paciente evaluado para ECA sólo se registrará una **X** en **SI** cuando el paciente que no será intervenido tampoco se va a seguir en la cohorte.

154. Causa de exclusión: si la anterior respuesta es afirmativa, se especificará la causa de la exclusión, seleccionándola con una **X** en la celda que corresponda. Si está en la categoría **Otra**, además, se consignará la causa específica en el espacio en blanco.

155. Intervención-ECA: Si el paciente fue captado inicialmente para el ECA y se intervino se colocará una **X** en la celda **SI**. Si por alguna razón no se pudo intervenir y se derivó a la cohorte se registrará una **X** en al celda **NO** y no se realizó solicitud de panbio (FOSCAL, Clínica Chicamocha) se colocara una **X** en **NA**.

Nota: Sólo después de resolver estas tres últimas preguntas, se contestará la pregunta número: 2. Manejo final

Si la respuesta a la pregunta 155 fue afirmativa se contestarán las tres preguntas siguientes (156,157 y 158):

156. Código de intervención: es el número de intervención que le correspondió al paciente del ECA, de acuerdo a la aleatorización por edad y sexo.

157. Número de tabletas: se registrará la cantidad de tabletas de metilprednisolona o su correspondiente placebo que se indicaron de acuerdo al peso del paciente (**columna indicados**) y la que finalmente el paciente tomó (**columna ingeridos**), así como el día, el mes y la hora de la ingesta. La dosis será de aproximadamente **1.5 mg/kg** en dosis únicas (Ver tabla a continuación) . Cada tableta contiene 16 mg.

Peso del paciente en Kg	Número de tabletas
<14	1
14 - <25	2
25 - <36	3
37 - <47	4
47 - <58	5
58 - <69	6
69 - <80	7
≥80	8

158. Número de sobres: se registrará la cantidad de sobres de N-acetilcisteina o su respectivo placebo indicados de acuerdo al peso del paciente (**columna indicados**) y la que finalmente el paciente tomó (**columna ingeridos**) así como el día, el mes y la hora de la ingesta tanto de la primera dosis (**fecha 1**) como de la segunda dosis (**fecha 2**). Hasta 30Kg **1 sobre/dosis**; entre 30 y 60Kg **2 sobres/dosis**; y >60Kg **3 sobres/dosis**. La intervención se realizará en una dosis por dos ocasiones cada 24 horas.

159. Causa de no intervención: si la respuesta 155 es negativa, se especificará la causa por la cual no se intervino el paciente, seleccionándola con una **X** en la celda que corresponda. Si está en la categoría **Otra**, además, se consignará cuál fue la causa específica en el espacio en blanco.

Las siguientes tres preguntas serán llenadas en los pacientes del ECA a partir de un interrogatorio por vía telefónica realizado dos día después de la última visita médica.
En los pacientes de la cohorte serán diligenciadas durante la toma de la muestra de convalecencia.

160. Días de trabajo o estudio perdidos por dengue: # de días hábiles que el paciente no asistió al trabajo o al estudio por causa del dengue.

161. Fecha de regreso al estudio o al colegio: se registrará el día, el mes y el año en que el paciente retomó sus actividades laborales o estudiantiles. Además se colocará una X en la celda correspondiente si el regreso a su actividad laboral o estudiantil fue Total (si retomó todas las actividades por ejemplo un albañil que ya esté realizando todas las labores de trabajo pesado) o Parcial, si el paciente retomó sólo las actividades de poco esfuerzo físico en su trabajo.

162. Fecha de regreso al estudio o al colegio: En el caso de que la respuesta 161 sea de forma parcial se reinterrogará vía teléfono posteriormente al paciente y se registrará la fecha en la cual empezó a realizar todas sus actividades laborales o estudiantiles usuales.

Encuestador: se consignará el nombre del médico que entrevistó al paciente.

Muestra numérica: con el fin de aclarar dudas sobre algún número, cada encuestador llenará cada casilla con un número del 0 al 9.

Observaciones: espacio en blanco para que el médico realice algún comentario adicional.

FORMATO DE DATOS CLINICOS DE SEGUIMIENTO

Seguimiento mínimo hasta: se colocará la fecha (día, mes y año) hasta la cual se seguirá el paciente. Corresponde a la misma calculada en el formato de recolección de dato clínicos basales.

Seguimiento adicional: Si el paciente necesitó seguimiento hasta una fecha mayor a la calculada se colocará una **X** en la casilla **SI** y se registrara día, mes y año hasta cuando se siguió el paciente. Si el seguimiento fue el esperado se colocará una **X** en la celda **NO**.

I. SINTOMAS

Los numerales A, B, C, D y E corresponden a los mismo síntomas interrogados en el formato basal. Para registrar estos datos se tendrá en cuenta la información brindada por el paciente o su acudiente durante el seguimiento de las últimas 24 horas y se registrará una **X** en la celda **SI** si el paciente tuvo el síntoma o en la celda **NO** si no lo tuvo. En los casos en que ni el paciente ni el acudiente pueda precisar la ocurrencia del síntoma se registrará una **X** en la celda **NE** (no evaluable). (Preguntas de la 1 a la 43)

En la primera tabla (A) se deberá consignar el día, el mes y la hora en la cual se realizó cada seguimiento. Al inicio de cada página del formato se colocará nuevamente el día y el mes de cada visita.

Ejemplo:

A. SINTOMAS GENERALES

1. **Fiebre:** a la pregunta **¿En las últimas 24 horas ha tenido fiebre (desde la última vez que lo vió el médico)?** se consignará una **X** en la celda correspondiente de acuerdo a si la respuesta fue afirmativa o negativa. En los casos en que ni el paciente o el acudiente no pueda precisar la ocurrencia del síntoma se registrará una **X** en la celda **NE** (no evaluable).

Para la **pregunta 44** se escribirá el nombre de cualquier otro síntoma referido por el paciente que no haya sido evaluado previamente. Si no existe ningún síntoma adicional se dejará en blanco.

Para las preguntas 45 y 46 se preguntará igual que en la evaluación basal, referido al día que se está evaluando

II. DATOS DE EXAMEN FISICO

47 -111. Se realiza de la misma forma, evaluando los mismos datos excepto la talla, que el examen físico de la evaluación clínica basal.

Para la prueba de torniquete (**pregunta 92):** si hay alguna prueba positiva previamente, no se repetirá el torniquete, se registrará como **NA** (no aplica). Si el paciente no permite la realización de la prueba se registrará como **NE** (No evaluable).

Para la **pregunta 111** se escribirá el nombre de cualquier otro signo encontrado durante el examen físico de cada seguimiento, que no haya sido evaluado previamente. Si no existe ningún signo adicional se dejará en blanco.

III. EFECTOS INDESEABLES

Esta sección sólo se contestará para aquellos pacientes que se incluyeron en el ECA y fueron intervenidos. Se registrará el día y la fecha da cada seguimiento y la presencia o ausencia de cada síntoma con **X** en la celda correspondiente.

112. Broncoespasmo: sensación de dificultad respiratoria acompañada de sibilancias ("silbido del pecho").

113. Reacción de Hipersensibilidad: Aparición de algún signo o síntoma que sugiera reacción alérgica al medicamento. Por ejemplo, aparición de un exantema no característico del dengue posterior a la ingesta del medicamento o cambio en el exantema que traía el paciente después de la ingesta del fármaco, como aparición de pápulas o ronchas.

114 y 115. Otro efecto ¿Cuál?: se registrará una **X** en la celda **SI** correspondiente al día evaluado, si existe algún otro efecto referido por el paciente que se crea se debe a la administración de la droga. Se especificará en la celda **Cuál** el tipo de efecto indeseable.

NOTA: SI SE SOSPECHA LA APARICIÓN DE UN EFECTO INDESEABLE SE DEBERÁ REPORTAR AL COORDINADOR CON EL FIN DE QUE EL MISMO DÍA SEA EVALUADO EL PACIENTE POR UN SEGUNDO MÉDICO QUE CONFIRME LA EXISTENCIA DEL EFECTO INDESEABLE.

IV. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA Y AYUDAS DIAGNOSTICAS

116. Signos de choque: se determinará diariamente si existen signos de choque de acuerdo a los criterios mencionados en el mismo ítem del formato basal (133).

117. Remisión a centro de referencia: se determinará diariamente la necesidad de manejar de forma intrahospitalaria al paciente de acuerdo a la guía de manejo de Dengue del área metropolitana de Bucaramanga.

118. Cuadro Hemático adicional: Se registrará en la celda correspondiente al día del seguimiento una **X** dependiendo si fue o no necesario tomar un nuevo CH al paciente, esto será determino por el estudio al que pertenezca el paciente (ver algoritmo-diagrama).

119. Ecografía: Se le solicitará ecografía aquellos pacientes que presenten trombocitopenia (plaquetas<100.000/mm^3). Si el paciente requiere ecografía se registrará en el día seguimiento una **X** en la celda **SI.**

120. Hospitalización: Se registrará una X en la celda correspondiente según el paciente haya estado hospitalizado o no. Si la respuesta es afirmativa se consignará el tiempo que estuvo hospitalizado en horas.

V. LABORATORIOS DE SEGUIMIENTO

En las preguntas 121-131 se registraran los datos del cuadro hemático de la misma forma que en el formato basal **a partir del quinto CH** realizado.

VI. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ADICIONAL

Se registrará en la primera columna de la tabla el nombre genérico y la presentación (ejemplo acetaminofen tab 500 mg, acetaminofen sol. 150/5 etc) de cada medicamento que esté recibiendo el paciente. En las columnas adicionales se escribirá la fecha (día y mes) en la que recibió el medicamento, así como la dosis durante el día (ejemplo anterior: 6 o 28) y en la columna Vía se escribirán **VO** si fue por vía oral, **IM** por vía intramuscular, **IV** si fue por vía intravenosa u **O** si fue otra vía (oftálmica, Inhalada etc). Si el paciente es hospitalizado se deberá registrar los líquidos y los medicamentos que recibió por vía oral, IM o IV.

FORMATO CLÍNICO PARA ENVIÓ DE MUESTRAS
ECA CIE-UIS COLCIENCIAS

Este formato sólo se diligenciará en aquellos pacientes que hayan sido captados para el ECA y hayan aceptado su participación. Se enviará junto con las muestras rotulas.

1. **Código:** corresponde al número que se identificará al paciente dentro del estudio, que será establecido previamente.
2. **Nombres:** se anotarán el nombre(s) y apellidos completos del paciente en la celda correspondiente
3. **Edad:** corresponde a los años cumplidos hasta el momento del ingreso al estudio.

4. **Fecha de inicio de fiebre:** se registra el día, mes, año y hora cuando se detectó la fiebre por primera vez, según sea descrito por el paciente o el familiar. Se registrará la hora de forma militar (0 - 24h).
5. **Fecha de toma de muestra:** corresponde al día, mes, año y hora en el cual se le tomó al paciente la muestra de sangre para realizar el CH y el suero para pruebas bioquímicas y pruebas virológicas.

Tabla de Síntomas y signos: de acuerdo a los síntomas y signos evaluados durante la entrevista y el examen físico se registrará cuna **X** en la celda **SI** si el paciente presentó alguno de los hallazgos enumerados, si no los presentó se registrará una **X** en la celda **NO.**

Envía: Nombre del médico que evaluó el paciente.

Sección de PANBIO: Uso exclusivo del laboratorio
La Bacterióloga del equipo decidirá de acuerdo al protocolo la necesidad de realización de la prueba rápida de PANBIO a cada paciente que sea referido.
En la tabla registrará con una **X** en la celda correspondiente si la prueba fue positiva o negativa para IgM, IgG o ambas. Si la prueba fue positiva deberá especificar con **X** la intensidad de la coloración para lo cual se tendrá en cuenta el color del control así:
Color de la misma intensidad del control se calificará como 3
Color de moderada intensidad comparado con el control se calificará como 2
Color de muy leve intensidad comparado con el control se calificará como 1.

INSTRUMENTO DE CONTROL DE INGESTA DE LÍQUIDOS

1. **Nombres:** se registrará el nombre(s) y apellidos completos del paciente en la celda correspondiente**.**
2. **Código:** corresponde al número que se identificará al paciente dentro del estudio, que será establecido previamente.

Tabla de registro de consumo diario de líquidos:

Primera columna: estipula el tipo de pocillo utilizado por el paciente para consumo de líquido. El vaso desechable estándar corresponde al vaso que se le suministrará al paciente una vez se le administre el medicamento. Se le recomendará al paciente que a partir del día de la intervención el siga consumiendo el líquido en este recipiente con el fin de contabilizar la ingesta diaria.

Segunda columna Día previo a la consulta: El médico interrogará al paciente sobre la cantidad de líquido que consumió en las últimas 24 horas antes de realizar la evaluación médica y se registrará en cada celda el número de vasos, pocillo o platos de líquido consumido, incluyendo tinto, café, sopas, caldos, etc. Si el paciente consumió un tipo de bebida específico, por ejemplo suero de rehidratación oral, éste se registrará en la casilla otros junto con los centímetros cúbicos consumidos. Está columna será registrada por el médico.

Tercera columna Seguimiento: Esta se encuentra dividida en 9 columnas, una para cada día de seguimiento. Se le explicará al paciente para que el vaya a puntando en la tabla la cantidad de líquido consumida utilizando los diferentes recipientes. Por seguridad se le dejará un formato vació para que el registre los datos y diariamente se transcribirá la información al formato inicial.

ANEXO J. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS BASALES E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE SEGUIMIENTO

INSTRUMENTO DE DATOS CLINICOS BASALES

PROYECTOS: "VALIDACIÓN DE UNA DEFINICIÓN CLÍNICA DE DENGUE Y EVALUACIÓN DE SU UTILIDAD PARA IDENTIFICAR TEMPRANAMENTE LAS CONDICIONES ASOCIADAS A HOSPITALIZACIÓN" Y "EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA METILPREDNISOLONA Y LA N-ACETILCISTEINA PARA DISMINUIR LA SEVERIDAD EN DENGUE"

CIE-UIS COLCIENCIAS

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código ____ **2. Manejo final:** **ECA** ☐ **CH** ☐ **Excluido** ☐

3. Nombres ____ **4. Apellidos** ____

5. CC o N.I: ____ **6. Ocupación:** ____ Indep ☐ Empl ☐

7. Edad: ____ años **8. Fecha de nacimiento** __ __ día __ __ Mes __ __ __ __ año

9. Lugar de residencia actual			
	Dirección	Barrio	Municipio

10. Número Telefónico: __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __ __

11. Género: Femenino ☐ Masculino ☐

12. Estado Reproductivo: No embarazo ☐ Embarazo ☐ Puerperio ☐ Menopausia ☐ Prepúber ☐ No aplica ☐

13. Raza: Negra ☐ Mestiza ☐ Blanca ☐ Asiática ☐

14. Sitio de captación: ____ **EPS** ____

15. Seguridad Social: Subsidiado ☐ Contributivo ☐ Vinculado ☐ Particular ☐

II. DATOS CRONOLOGICOS

16. Fecha de inicio de fiebre __ __ Día __ __ Mes __ __ __ __ Año __ __ : __ __ Hora

17. Fecha ingreso al estudio __ __ Día __ __ Mes __ __ __ __ Año __ __ : __ __ Hora

Código. [ ]

18. Horas desde el inicio de la Fiebre: __ __ horas

19. Día enfermedad [ ]

20. Fecha toma de muestra basal __ __ __ __ __ __ :__ __
Día Mes Hora

21. Seguimiento Hasta: __ __ __ __ __ __ Día Mes Año

22. Toma de última muestra: __ __ __ __ __ __ Día Mes Año

23. ¿Ha estado fuera del área metropolitana de Bucaramanga en los últimos 30 días?
No [ ] **Si** [ ] **¿Donde?** _____

24. ¿Ha sido vacunado contra la Fiebre Amarilla en los últimos 10 años? **Si** [ ] **No** [ ] **NE** [ ]

III. USO DE MEDICAMENTOS AL INGRESAR AL ESTUDIO

25. Registrar el (los) medicamento(s) que ha tomado el paciente durante la enfermedad actual (si el medicamento es de uso crónico, escriba C en la casillas días de uso).

A. Nombre del medicamento (genérico)	Presentación	(mg, gm, cc, mg/cc)	Vía administración				Dosis (tab,cc/ día)	Días de uso
			VO	IV	IM	Otro		

26. Uso anticonceptivos: NA [ ] No [ ] S i [ ] Orales [ ] IM [ ] Otro: [ ]
Tiempo de uso en meses: [ ] Nombre: [ ]

IV. COOMORBILIDAD

27. Registre en la celda la enfermedad que refiera el paciente, que haya sido diagnosticada por médico.

Código.

V. SINTOMAS: (No Evaluable=NE, No aplica=NA)

A. SINTOMAS GENERALES: Registre en la celda correspondiente **X.**

¿Durante la enfermedad actual usted ha presentado?:

		Si	No	NE			Si	No	NE
28.	Fiebre				**29.**	Dolor detrás de los ojos o al movilizarlos			
30.	Escalofríos				**31.**	Sensación de debilidad para moverse			
32.	Dolor muscular				**33.**	Dolor en las articulaciones			
34.	Dolor de cabeza				**35.**	Disminución de las ganas de comer			
36.	Tos				**37.**	Secreción u obstrucción nasal (mocos)			
38.	Dolor o ardor en la piel				**39.**	Dolor o ardor en la garganta espontáneo o al pasar alimentos			
40.	Picazón en cuerpo				**41.**	Color rojo en la piel (exantema)			

B. SINTOMAS GASTROINTESTINALES

Durante la enfermedad ha tenido:

		Si	No	NE			#	NA
42.	Ganas de vomitar							
43.	Vómito				**44.**	¿Cuántas veces vomitó en 24/h?		
45.	Deposiciones líquidas (diarrea)				**46.**	¿Cuántas veces presentó diarrea en 24/h? referido al día que más veces presentó diarrea		

47. ¿Durante la enfermedad ha sentido dolor en el abdomen? **Si** ☐ **No** ☐ **NE** ☐

48. ¿De qué tipo ha sido el dolor? Cólico ☐ Punzada ☐ Ardor ☐ Otro ☐ NE ☐ NA ☐

49. ¿Cómo era el dolor intermitente o constante? Intermitente ☐ Constante ☐ NE ☐ NA ☐

50. ¿En donde sintió más dolor?: utilizar el gráfico para ubicarlo: **Sitio** ☐ **NE** ☐ **NA** ☐

Código.

1, 2, 3, 4, 5, 6,7,8,9,10, Si el dolor es en bases pulmonares registrar 11 si es derecho o 12 si es izquierdo.

C. SINTOMAS RELACIONADOS CON HIPOTENSION

Durante la enfermedad ha tenido:

		Si	No	NE
51.	Visión borrosa al ponerse de pie			
52.	Mareo al ponerse de pie (el mundo gire o que usted se va a caer)			
53.	Ha visto luces o estrellitas al ponerse de pie o al moverse			

D. SINTOMAS NEUROLOGICOS

¿Durante la enfermedad ha presentado?:

		Si	No	NE
54.	**Convulsiones:** movimiento incoordinados, involuntarios			
55.	**Somnolencia**: Sensación aumentada de sueño, se duerme frecuentemente, pero es fácilmente despertado			
56.	**Insomnio:** dificultad para conciliar sueño o se despierta muy temprano			
57.	**Irritabilidad:** su comportamiento ha cambiado y es agresivo			
58.	**Tristeza:** se siente triste o tiene o ganas de llorar frecuentemente			

E. SINTOMAS HEMORRAGICOS

¿Durante la enfermedad actual usted ha presentado sangrado?:

		Si	No			Si	No
59.	De encías Espontáneo			**60.**	Nasal espontáneo		
61.	De las encías al cepillarse los dientes o al comer			**62.**	Por la nariz al realizar esfuerzo (estornudar, sonarse)		
63.	En el vómito o vómito oscuro como en cuncho de café			**64.**	Ha tenido deposición negra, alquitranada, pegajosa, de olor fétido		
65.	En la deposición (sangre fresca) o ha sangrado por el ano			**66.**	Ha visto presencia de sangre en la orina		

Código.

67. FUR: Día Mes Año Histerectomía Prepúb NA

	Si	No	NA
68. Vaginal: en tiempo fuera de su periodo menstrual normal (Hombres=NA)			
69. Si la paciente está menstruando: Ha Aumentado el sangrado, que implique cambio de toalla o tampón c/hora, o el sangrado es >7 días (Hombres=NA)			
70. Otras hemorragias como sangrado por el oído o en el ojo			
71. Si la anterior respuesta es si ¿Cuál manifestación?		**NA**	

72. Otros síntomas no interrogados: **No** **Si** **¿Cuál?**

73. Sus actividades habituales se: Mantuvieron normales=**N**; Disminuyeron=**D**; suspendieron totalmente=**S.**

1 día			2 día			3 día			4 día			5 día		
N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S

74. ¿Durante el periodo de vigilia tuvo que permanecer en cama?: Nada=**N**; <50% del tiempo=**<**; el 50% del tiempo=**50**; >50% del tiempo= **>**.

1 día				2 día				3 día				4 día				5 día			
N	<	50	>	N	<	50	>	N	<	50	>	N	<	50	>	N	<	50	>

VI. DATOS DE EXAMEN CLÍNICO

A. SIGNOS GENERALES

75. Talla: **__ __ __.__Cm.**

76. Peso : **__ __ __.__ Kg.**

77. F. Respiratoria: **__ __ /mt.**

78. T° axilar digital: **__ __.__ °C**

79. Fiebre **(T°≥38°C)** **Si** **No**

80. Deshidratación: **Si** **No**

81. Grado de Deshidratación: **I** **II** **III** **NA**

82. Paciente irritable: **Si** **No**

83. Alteración de la conciencia: No somnolencia Estupor Coma

Código. ☐

		Si	No
84.	Eritema facial:	☐	☐
85.	Inyección conjuntival:	☐	☐
86.	Eritema orofaríngeo:	☐	☐

B. SIGNOS CARDIOVASCULARES

87.	Piel fría y pálida	**Si** ☐	**No** ☐	
88.	Cianosis peribucal	**Si** ☐	**No** ☐	
89.	Cianosis ungueal	**Si** ☐	**No** ☐	

90. Frecuencia cardiaca **30s antes de ponerse de pie:** **__ __ __ /mt**

91. Frecuencia cardiaca **15s después de ponerse de pie:** **__ __ __ /mt**

92. PA **decúbito supino:** Sistólica **__ __ __** Diastólica **__ __ __ mmHg**

93. PA **supino:** Sistólica **__ __ __** Diastólica **__ __ __ mmHg**

94. Presión de pulso: **__ __ __ mmHg** **95.** PA media: **__ __ __ mmHg**

96.	Hipotensión:	**Si** ☐	**No** ☐		
97.	Hipotensión ortostática:	**Si** ☐	**No** ☐		

C. SIGNOS DE EXTRAVASACION DE PLASMA

98.	Edema parpebral:	**Si** ☐	**No** ☐
99.	Fascies abotagadas:	**Si** ☐	**No** ☐

Signos de derrame pleural

		Si	No
100.	Matidez basal	☐	☐
101.	Ausencia frémito táctil basal	☐	☐
102.	Disminución murmullo vesicular basal	☐	☐
103.	**Signos derrame pericárdico** (RsCs velados o disminuidos)	☐	☐

104. Perímetro abdominal: **__ __ __.__ Cm.**

Signos de ascítis

105.	Matidez cambiante	**Si** ☐	**No** ☐	**NE** ☐			
106.	Onda ascítica	**Si** ☐	**No** ☐	**NE** ☐			

107.	Hidrocele (en niños):	**Si** ☐	**No** ☐	**NA** ☐			
108.	Edema miembros inferiores:	**Si** ☐	**No** ☐				

Código. ____

109. Grado del edema de MMII: **G. I** ☐ **G. II** ☐ **G. III** ☐ **NA** ☐

D. SIGNOS GASTROINTESTINALES

110. Proyección hepática: **__ __ .__ Cm**
111. Hígado por debajo de reja costal derecha: **__ __ .__ Cm**
112. Hepatomegalia: **Si** ☐ **No** ☐
113. Dolor abdominal a la palpación **Si** ☐ **No** ☐
114. Localización del sitio de mayor dolor: ☐ **NA** ☐
115. Extensión del dolor Abdominal superior ☐ medio ☐ inferior ☐ generalizado ☐ **NA** ☐

Signos irritación peritoneal

116. Blumberg **Si** ☐ **No** ☐
117. Contractura abdominal localizada **Si** ☐ **No** ☐
118. Abdomen en Tabla **Si** ☐ **No** ☐

E. SIGNOS HEMORRAGICOS

119. Prueba de torniquete Positivo ☐ Negativo ☐

120. Número de petequias en 2.5cm^2 **__ __** Valor Máx.=60

121. Tiempo de tolerancia del Torniquete **__.__ min.**

		Si	No			Si	No	NA
122.	Gingivorragia			**123.**	Epistaxis			
124.	Hematemesis			**125.**	Melenas			
126.	Rectorragia			**127.**	Metrorragia (Hombres=**NA**)			
128.	Hematuria macro			**129.**	Menorragia (Hombres=**NA**)			
130.	Petequias			**131.**	**Extensión de petequias** (regla de los 9)		**%**	
132.	Equímosis			**133.**	**Extensión de Equimosis** (regla de los 9)		**%**	
134.	Púrpura			**135.**	Exantema			
136.	Otra hemorragia			**137.**	¿Donde? Si 136=No, **NA**			

138. Otro signo: **No** ☐ **Si** ☐ **¿Cuál?** ____

VII. IMPRESIÓN DIAGNOSTICA CLINICA

139. Según la evaluación clínica: ¿el paciente tiene signos de choque? **Si** ☐ **No** ☐
140. Según la evaluación clínica: ¿el paciente presenta D. Hemorrágico? **Si** ☐ **No** ☐
141. ¿Fue necesario remitir al Centro de referencia para hospitalización? **Si** ☐ **No** ☐

Código.

VIII. DATOS DE LABORATORIO

Cuadro Hemático:		1		2		3		4	
		Inter	Exter	Inter	Exter	Inter	Exter	Inter	Exter
Fecha ((día y mes)									
142. Hemoglobina									
143. Hematocrito									
Leucocitos	**144.** Total								
	145. Linfocitos								
	146. Polimorfos								
	147. Monocitos								
	148. Eosinófilos								
	149. Basófilos								
	150. Cayados								
	151. L. reactivos								
152. Plaquetas									

IX. DATOS DE INCLUSIÓN Y SEGUIMIENTO

153. ¿El paciente fue excluido de TODOS los estudios?: **SI** ☐ **NO** ☐

154. Si la anterior respuesta fue **SI** especifique la causa:

Leucocitosis (leucocitos >10.000/mm^3)	
No acepta	
No es posible su seguimiento prospectivo	
Otra ¿cuál?	

155. ¿Si el paciente fue captado para el ECA se intervino?: **SI** ☐ **NO** ☐ **NA** ☐

Si la anterior respuesta fue **SI** conteste las 3 preguntas siguientes (156, 157 y 158):

156. Código de la Intervención ☐☐☐☐

INTERVENCIÓN		**Indicados**	**Ingeridos**	**Fecha 1**			**Fecha 2**		
				Día	Mes	Hora	Día	Mes	Hora
157.	Número de Tabletas								
158.	Número de Sobres								

159. Si la respuesta 155 fue **NO,** señale la causa por la cu paciente: Código.

No acepta intervención	
Plaquetas <20000/mm^3	
No reúne los criterios Diagnósticos	
Melena o hematemesis en EA o equimosis espontáneas al Examen Físico	
Presión pulso <20 mmHg	
PAM <60 mmHg (en adultos)	
En niños PA < percentil 5.	
Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, cirrosis	
Ulcera gástrica o duodenal o gastritis (DX endoscópico)	
Enfermedad psiquiátrica	
Mujer con Amenorrea >4 semanas	
Otra ¿cuál?	

X. 160. ¿Cuantos días hábiles dejó de asistir al trabajo o al estudio por causa del Dengue? (#)

161. Fecha de regreso al estudio o al trabajo: **Día** **Mes** **Año** **Total** **Parcial**

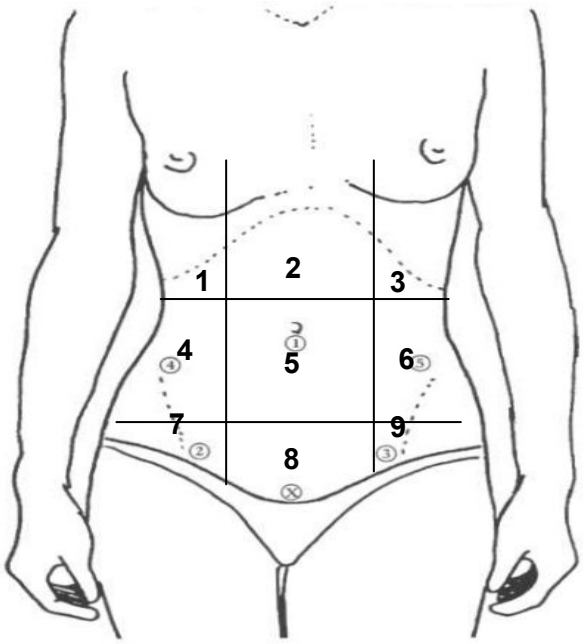
162. Fecha de regreso total al estudio o al trabajo: **Día** **Mes** **Año**

Encuestador: _____

Muestra Numérica (0-9)

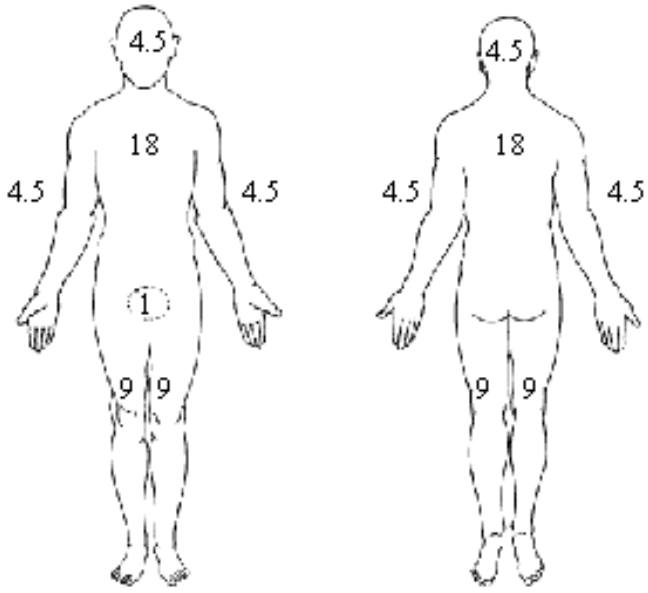
OBSERVACIONES:

Localización del dolor abdominal: Señalar en el gráfico con una X el sitio de localización del dolor abdominal durante la realización del examen físico.



1,2 y 3= Abdomen superior
4,5 y 6= Abdomen medio
7,8 y 9= Adomen inferior

Señale en el gráfico la extensión de las petequias (con color rojo) y/o las equimosis
(con color azul).



CABEZA	9%
TRONCO	36%
Anterior	18%
Posterior	18%
EXTREMIDAD	
Superior	9%
Inferior	9%
PERINE	1%

Nombre: _____ **Código** | |

INSTRUMENTO DE DATOS CLINICOS DE SEGUIMIENTO

PROYECTOS: "VALIDACIÓN DE UNA DEFINICIÓN CLÍNICA DE DENGUE Y EVALUACIÓN DE SU UTILIDAD PARA IDENTIFICAR TEMPRANAMENTE LAS CONDICIONES ASOCIADAS A HOSPITALIZACIÓN" Y "EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA METILPREDNISOLONA Y LA N-ACETILCISTEINA PARA DISMINUIR LA SEVERIDAD EN DENGUE"

CIE-UIS COLCIENCIAS

Seguimiento mínimo hasta: __ __ Día __ __ Mes __ __ __ __ Año

Seguimiento adicional: **No** ☐ **Si** ☐ **Fecha Última visita:** Día: | Mes: | Año:

I. SINTOMAS

Registrar con un **x** en la celda correspondiente **si** el paciente presentó o **no** el síntoma.

F. SINTOMAS GENERALES (NE = No evaluable, NA = No aplica)

¿En las últimas 24 horas usted ha presentado?:

Fecha (Día y Mes) hora	__ __			__ __			__ __			__ __			__ __			__ __			__ __		
	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne
1. Fiebre																					
2. Dolor retro-ocular																					
3. Escalofrío																					
4. Astenia																					
5. Mialgias																					
6. Artralgias																					
7. Cefalea																					
8. Hiporexia																					
9. Tos																					
10. Rinorrea/obstrucción																					
11. Dolor o ardor en piel																					
12. Odinofagia																					
13. Prurito																					
14. Exantema																					

Código.

G. SINTOMAS GASTROINTESTINALES

15. Nauseas	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne
16. Vómito	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne
17. Vómito No. v/24h		NA			NA			NA			NA			NA			NA			NA	
18. Diarrea	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne
19. No. dep.líquidas/24h		NA			NA			NA			NA			NA			NA			NA	

¿En las últimas 24 horas usted ha presentado?:

Fecha (Día y Mes)	__ __			__ __			__ __			__ __			__ __			__ __			__ __		
20. Dolor abdominal	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne	Si	No	Ne
21. Tipo de dolor	Có	Pu	Ar	Có	Pu	Ar	Có	Pu	Ar	Có	Pu	Ar	Có	Pu	Ar	Có	Pu	Ar	Có	Pu	Ar
	Ot	**Na**	Ne	Ot	**Na**	Ne	Ot	**Na**	Ne	Ot	**Na**	Ne	Ot	**Na**	Ne	Ot	**Na**	Ne	Ot	**Na**	Ne
22. Presentación	Inter	Cons		Inter	Cons		Inter	Cons		Inter	Cons		Inter	Cons		Inter	Cons		Inter	Cons	
	Na	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne	
23. Sitio de > dolor		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne		**Na**	Ne

(Tipo: Cólico = có; Punzante = Pu; Ardor = Ar; Otro = Ot. Presentación: Intermitente = inter; Constante = Cons)

H. SINTOMAS RELACIONADOS CON HIPOTENSION

Síntoma	**Si**	**No**	**Ne**	**Si**	**No**	**Ne**	**Si**	**No**	**Ne**	**Si**	**No**	**Ne**	**Si**	**No**	**Ne**	**Si**	**No**	**Ne**	**Si**	**No**	**Ne**
24. Visión borrosa																					
25. Mareo																					
26. Fosfenos																					

I. SINTOMAS NEUROLOGICOS

27. Convulsiones																					
28. Somnolencia																					
29. Insomnio																					
30. Irritabilidad																					
31. tristeza																					

J. SINTOMAS HEMORRAGICOS

Síntoma	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**
32. Gingiv Espontánea														
33. Gingiv No espontan														
34. Epistax espontánea														
35. Epis No espontánea														
36. Hematemesis														
37. Melenas														
38. Rectorragia														
39. Hematuria macro														
40. Metrorragia	Si	No	Si	no	Si	no	Si	no	Si	no	Si	no	Si	no
41. Menorragia	Si	No	Si	no	Si	no	Si	no	Si	no	Si	no	Si	no
42. Otra hemorragia	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
43. ¿Cual?														
44. ¿Otro síntoma?														

45. **En las últimas 24 h sus actividades habituales se han:** Mantenido normal=**N**; Disminuído=**D;** suspendido totalmente=**S.**

N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S

46. **En las últimas 24 horas ¿Durante el periodo de vigilia ha tenido que permanecer en cama?**:
Nada=**N**; <50% del tiempo=**<**; el 50% del tiempo=**5**; >50% del tiempo= **>**.

N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>

II. DATOS DE EXAMEN CLÍNICO

E. SIGNOS GENERALES

Fecha (Día y Mes)	__ __		__ __		__ __		__ __		__ __		__ __		__ __	
47. Peso **(Kg)**														
48. F. Respiratoria **(R/mt)**														
49. Temperatura axilar **(°C)**														
50. Fiebre	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
51. Deshidratación	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
52. Grado	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**
53. Paciente irritable	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
54. Alteración de la conciencia	**No**	So	**No**	So	**No**	So	**No**	So	**No**	So	**No**	So	**No**	So
	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co
55. Eritema facial	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
56. Inyección conjuntival	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
57. Eritema Orofaríngeo	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No

(Alteración de la conciencia: Somnolencia = So; Estupor = Es; Coma = Co)

F. SIGNOS CARDIOVASCULARES

Signo	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**
58. Piel fría y pálida														
59. Cianosis peribucal														
60. Cianosis ungueal														
61. FC **30s antes**														
62. FC **15s después**														
63. PA decúbito supino **Sistólica**														
64. PA decúbito supino **Diastólica**														
65. PA supino **Sistólica**														
66. PA supino **Diastólica**														
67. Presión de pulso														
68. Presión Arterial Media														
69. Hipotensión	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
70. Hipotensión ortostática	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No

G. SIGNOS DE EXTRAVASACION DE PLASMA

Signo	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
71. Edema parpebral														
72. Fascies abotagadas														
Signos de derrame pleural														
73. Matidez														
74. Ausencia frémito táctil														
75. Disminución murmullo														
76. **Signos derrame pericárdico**														

77. Perímetro abdominal **(cm)**														
Fecha (Día y Mes)														
Signos de Ascitis	— —		— —		— —		— —		— —		— —		— —	
78. Matidez Cambiante	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
79. Onda ascitica	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
80. Hidrocele	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
81. Edema M. inferiores	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
82. Grado	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**	III	**Na**

H. SIGNOS GASTROINTESTINALES

83. Proyección Hepática **(cm)**														
84. Hígado debajo RCD **(cm)**														
85. Hepatomegalia	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
86. Dolor abdominal	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
87. Localización sitio de > dolor 1-10		**NA**		**NA**		**NA**		**NA**		**NA**		**NA**		**NA**
88. Extensión del dolor 1-4,NA=999	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me
	In	G	**na**	In	G	**na**	In	G	**na**	In	G	**na**	In	G	**na**	In	G	**na**	In	G	**na**
Signos de irritación peritoneal														
89. Blumberg	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
90. Contractura localizada	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
91. Abdomen Tabla	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No

E. SIGNOS HEMORRAGICOS

92. Prueba de torniquete	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
	NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	NE
93. # de petequias Máx 60		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA
94. T. tolerancia Torniquete		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA

Signo	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
95. Gingivorragia														
96. Epistaxis														
97. Hematemesis														
98. Melenas														

99. Rectorragia																						
100. Hematuria macro																						
101. Metrorragia	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	
102. Menorragia	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	
103. Petequias																						
104. Extensión Petequias %	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	
105. Equimosis																						
106. Extensión Equimosis %	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	%		**NA**	
107. Púrpura																						
108. Exantema																						
109. Otra Hemorragia	Si		No	Si		No	Si		No	Si		No	Si		No	Si		No	Si		No	
110. ¿Cuál?																						
111. ¿Otro signo?																						

III. EFECTOS INDESEABLES (para los pacientes intervenidos en el ECA)

Fecha (Día y Mes)	__ __		__ __		__ __		__ __		__ __		__ __		__ __	
Signo	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**
112. Broncoespasmo														
113. Reacción Hipersensibilidad														
114. Otro efecto														
115. ¿Cuál?														

IV. IMPRESIÓN DIAGNOSTICA CLINICA

Según la evaluación clínica diaria	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**
116. ¿El pte tiene signos de **choque**?														
117. ¿Es necesario remitir a **HX**?														
118. ¿Es necesario tomar **CH**?														
119. ¿Se solicitó **Ecografía**?														

120. ¿El paciente estuvo hospitalizado?: **No** ☐ **Si** ☐ **Tiempo en horas:** ☐

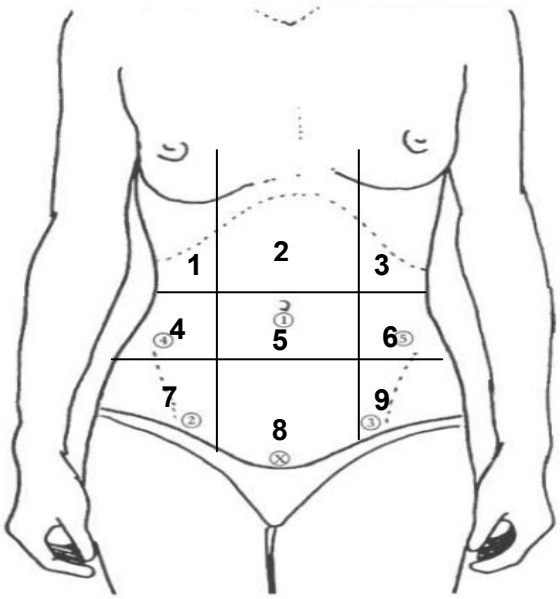
V. LABORATORIOS DE SEGUIMIENTO

Cuadro Hemático		5		6		7		8		9		10	
		Int	Ext	Int	Ext	Int	Ext	Int	Ext	Int	Ext	Int	Ext
Fecha (día y mes)													
121. Hemoglobina													
122. Hematocrito													
Leucocitos	123. Total												
	124. Linfocitos												
	125. Polimorfos												
	126. Monocitos												
	127. Eosinófilos												
	128. Basófilos												
	129. Cayados												
	130. L. reactivos												
131. Plaquetas													

VI. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ADICIONAL (Vía: Oral=VO, intramuscular=IM, intravenosa=IV, otra=O)

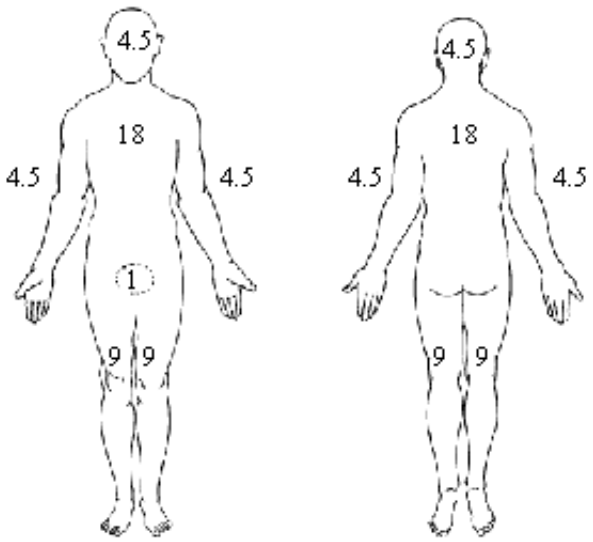
Nombre genérico/ presentación	**D__ M __**		**D__ M __**		**D__ M __**		**D__ M __**		**D__ M __**		**D__ M __**		**D__ M __**	
	Dosis/d	**Vía**	Dosis/d	**Vía**	Dosis/d	**Vía**	Dosis/d	**Vía**	Dosis/d	**Vía**	Dosis/d	**Vía**	Dosis/d	**Vía**

Localización del dolor abdominal: Utilice el siguiente gráfico para las preguntas 87 y 88.



1,2 y 3= Abdomen superior
4,5 y 6= Abdomen medio
7,8 y 9= Abdomen inferior

Señale en el gráfico la extensión de las petequias (color rojo) y/o las equimosis (color azul).



CABEZA	9%
TRONCO	36%
Anterior	18%
Posterior	18%
EXTREMIDAD	
Superior	9%
Inferior	9%
PERINE	1%

ANEXO K.

COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO DE LA DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR CENTRO DE CAPTACIÓN. SALIDAS DE STATA

```
tab  Captacion  Metil if  tabAIT==1, chi2 exact row col
```

Key			
frequency			
row percentage			
column percentage			

Captacion	Metil 0	1	Total
2	33	34	67
	49.25	50.75	100.00
	46.48	45.95	46.21
15	26	28	54
	48.15	51.85	100.00
	36.62	37.84	37.24
16	8	7	15
	53.33	46.67	100.00
	11.27	9.46	10.34
20	4	5	9
	44.44	55.56	100.00
	5.63	6.76	6.21
Total	71	74	145
	48.97	51.03	100.00
	100.00	100.00	100.00

```
          Pearson chi2(3) =   0.2048   Pr = 0.977
           Fisher's exact =                 0.992

. tab  Captacion  Nacetil if  sobAIT==1, chi2 exact row col
```

Key			
frequency			
row percentage			
column percentage			

Captacion	Nacetil 0	1	Total
2	37	34	71
	52.11	47.89	100.00
	47.44	44.16	45.81
15	27	27	54

```
           |     50.00      50.00 |    100.00
           |     34.62      35.06 |     34.84
-----------+----------------------+----------
        16 |        10         10 |        20
           |     50.00      50.00 |    100.00
           |     12.82      12.99 |     12.90
-----------+----------------------+----------
        20 |         4          6 |        10
           |     40.00      60.00 |    100.00
           |      5.13       7.79 |      6.45
-----------+----------------------+----------
     Total |        78         77 |       155
           |     50.32      49.68 |    100.00
           |    100.00     100.00 |    100.00

          Pearson chi2(3) =   0.5203   Pr = 0.914
           Fisher's exact =                 0.928
```

ANEXO L.
EVALUACIÓN DE LA ASUNCIÓN DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX.

Figura 8. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención NAC o su placebo y la desaparición de todos los síntomas (Curva log-log).

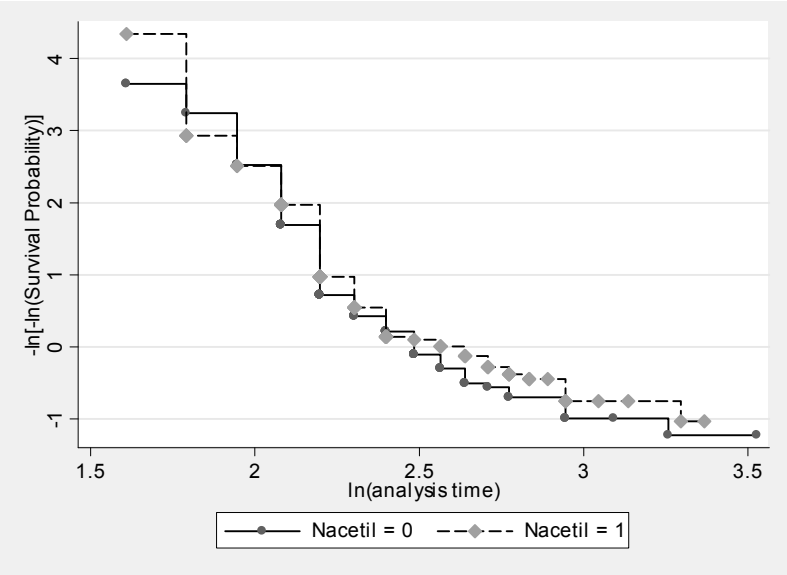
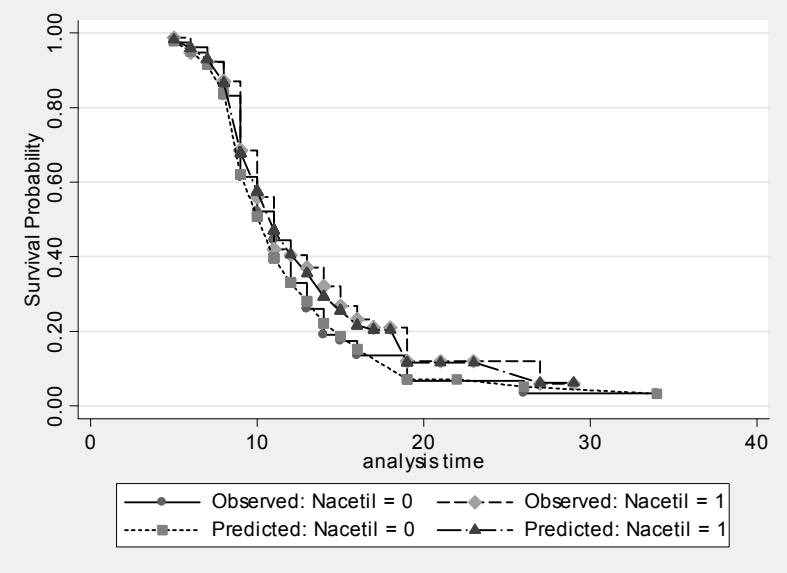


Figura 9. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención NAC o su placebo y la desaparición de todos los síntomas (Curva valores predichos y observados).



Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención NAC o su placebo y la desaparición de todos los síntomas(Salida de Stata).

```
xi: stcox Nacetil i.activdin if sobAIT==1, scaledsch(sca*) schoenfeld(sch*) nolog
i.activdin        _Iactivdin_0-2      (naturally coded; _Iactivdin_0 omitted)

         failure _d:  curado
   analysis time _t:  udsegSx

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          153                     Number of obs   =       153
No. of failures =          116
Time at risk    =         1752
                                                   LR chi2(3)      =      4.04
Log likelihood  =   -490.10895                     Prob > chi2     =    0.2569

------------------------------------------------------------------------------
          _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
     Nacetil |    .846427   .1602317    -0.88   0.378     .5840554    1.226662
_Iactivdin_1 |   .5245783   .1979712    -1.71   0.087     .2503654    1.099123
_Iactivdin_2 |   .7248246   .2046396    -1.14   0.254     .4167862    1.260528
------------------------------------------------------------------------------

. stphtest, rank detail

      Test of proportional hazards assumption

      Time:  Rank(t)
      ------------------------------------------------------------------
                  |       rho           chi2       df       Prob>chi2
      ------------+-----------------------------------------------------
      Nacetil     |     -0.02264         0.06        1         0.8091
      _Iactivdin_1|      0.11385         1.44        1         0.2297
      _Iactivdin_2|      0.04112         0.19        1         0.6616
      ------------+-----------------------------------------------------
      global test |                      1.63        3         0.6524
      ------------------------------------------------------------------
```

Figura 10. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención NAC o su placebo y la recuperación de la actividad habitual (Curva log-log).

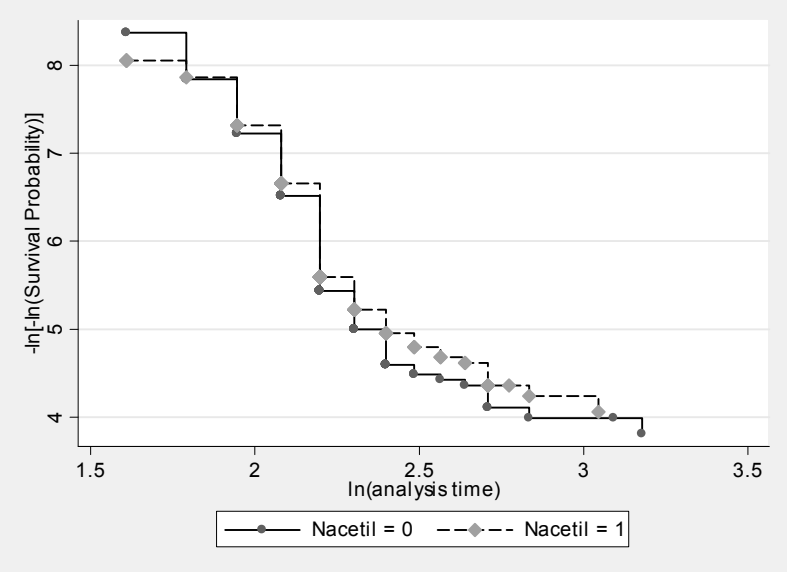
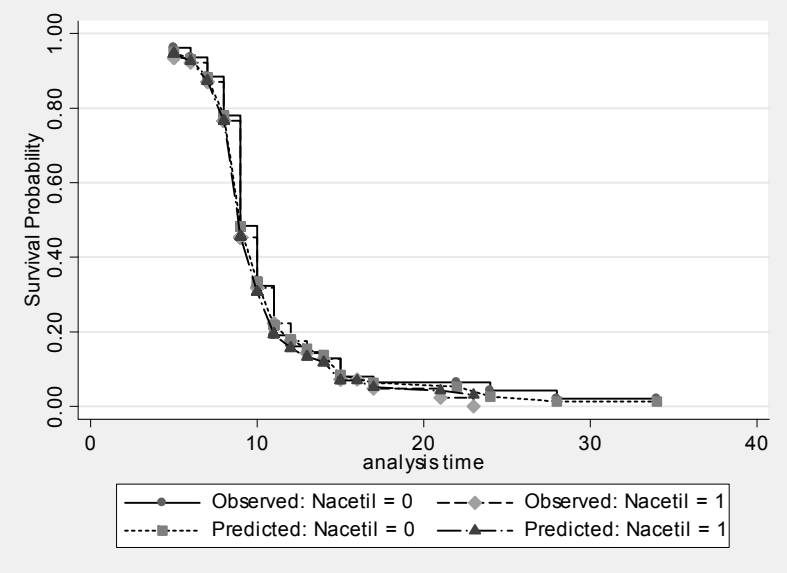


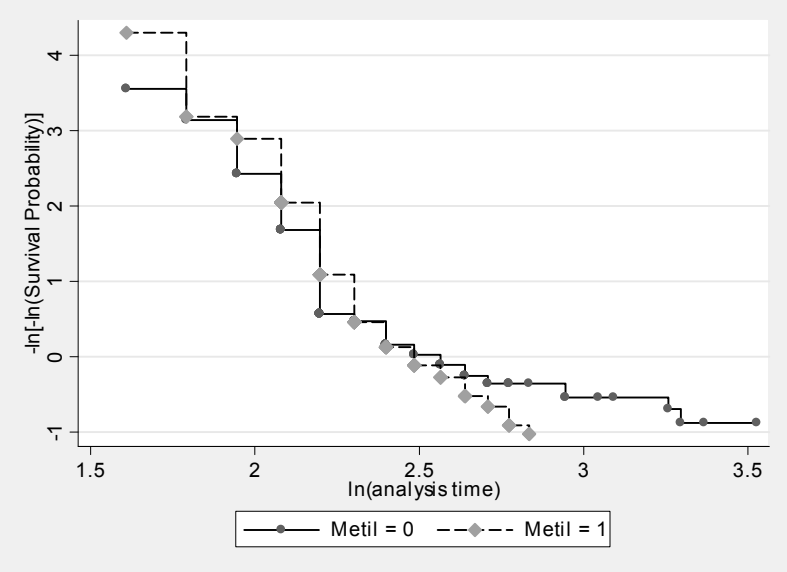
Figura 11. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención NAC o su placebo y la recuperación de la actividad habitual (Curva valores predichos y observados).



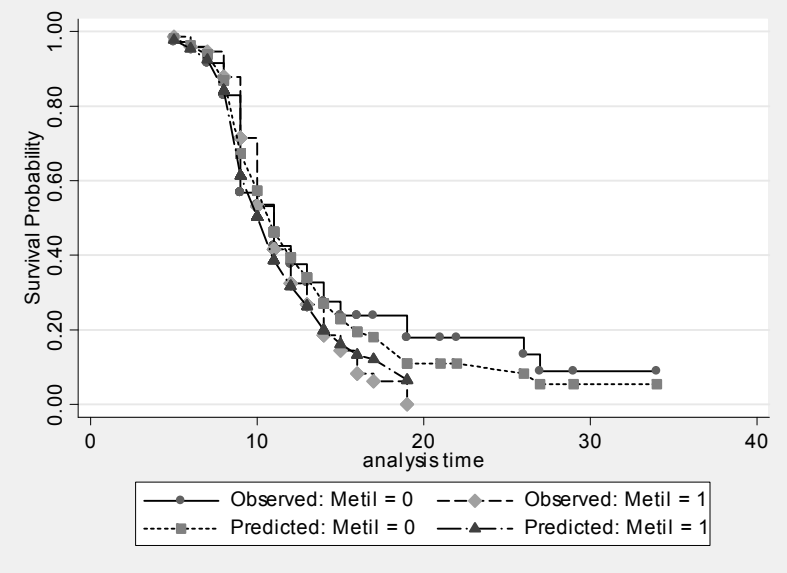
Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención NAC o su placebo y la recuperación de la actividad habitual (salidas de stata).

```
. xi: stcox Nacetil i.activdin if sobAIT==1, scaledsch(sca*) schoenfeld(sch*)
nolog
i.activdin        _Iactivdin_0-2      (naturally coded; _Iactivdin_0 omitted)

         failure _d:  activinormal
   analysis time _t:  diaactividad

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          153                     Number of obs   =       153
No. of failures =          134
Time at risk    =         1550
                                                   LR chi2(3)      =      1.66
Log likelihood  =   -565.90398                     Prob > chi2     =    0.6451

------------------------------------------------------------------------------
          _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
     Nacetil |    1.06626   .1901882     0.36   0.719     .7516829    1.512486
_Iactivdin_1 |   .6948237   .2348199    -1.08   0.281     .3582663    1.347545
_Iactivdin_2 |   .7436519   .1947902    -1.13   0.258     .4450493      1.2426
------------------------------------------------------------------------------

. stphtest, rank detail

      Test of proportional hazards assumption

      Time:  Rank(t)
      ------------------------------------------------------------------
                  |       rho            chi2       df       Prob>chi2
      ------------+-----------------------------------------------------
      Nacetil     |      0.03317         0.15        1         0.6974
      _Iactivdin_1|      0.00028         0.00        1         0.9974
      _Iactivdin_2|      0.08301         0.93        1         0.3352
      ------------+-----------------------------------------------------
      global test |                      1.60        3         0.6596
      ------------------------------------------------------------------
```

Gráfica 12. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención con MTP o su placebo y la desaparición de todos los síntomas (Curva log-log).



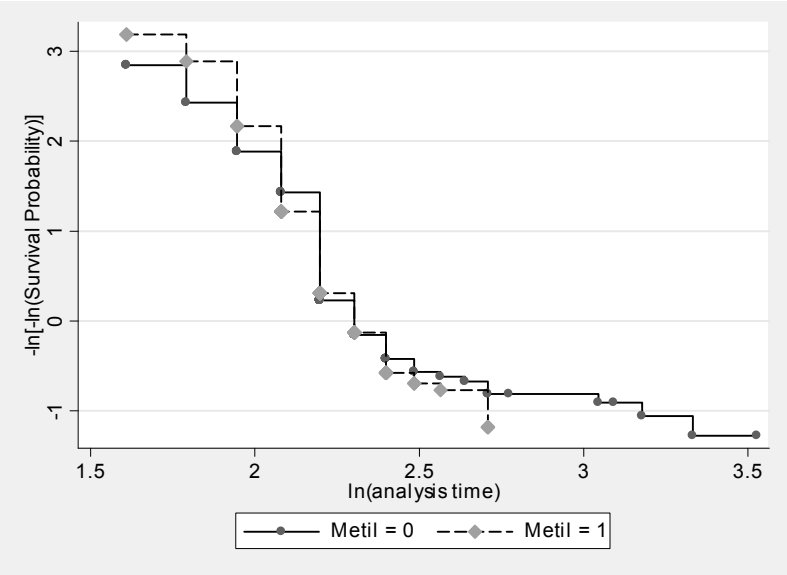
Gráfica 13. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención con MTP o su placebo y la desaparición de todos los síntomas (Curva valores predichos y observados).



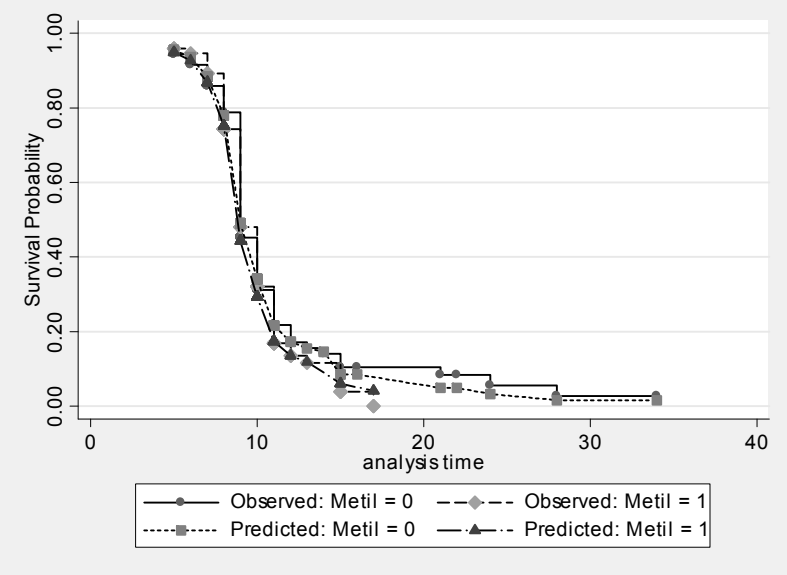
Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención con MTP o su placebo y la desaparición de todos los síntomas (salidas de stata).

```
.stcox Metil if tabAIT==1, scaledsch(scaM) schoenfeld(schM) nolog

        failure _d:  curado
  analysis time _t:  udsegSx

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          145                     Number of obs   =       145
No. of failures =          112
Time at risk    =         1643
                                                   LR chi2(1)      =      1.19
Log likelihood  =   -469.46129                     Prob > chi2     =    0.2748

------------------------------------------------------------------------------
          _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
       Metil |   1.234592    .238531     1.09   0.275     .8454075    1.802939
------------------------------------------------------------------------------

. stphtest, rank detail

      Test of proportional hazards assumption

      Time:  Rank(t)
      ------------------------------------------------------------------
                  |       rho           chi2       df       Prob>chi2
      ------------+-----------------------------------------------------
      Metil       |      0.26443         8.29        1         0.0040
      ------------+-----------------------------------------------------
      global test |                      8.29        1         0.0040
      ------------------------------------------------------------------
```

Gráfica 14. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención con MTP o su placebo y la recuperación de la actividad habitual (Curva log-log).



Gráfica 15. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención con MTP o su placebo y la recuperación de la actividad habitual (Curva valores predichos y observados).



Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales de la relación entre la intervención con MTP o su placebo y la recuperación de la actividad habitual (salidas de stata).

```
. stcox Metil if tabAIT==1, scaledsch(scaMact) schoenfeld(schMact) nolog

        failure _d:  activinormal
  analysis time _t:  diaactividad

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          145                     Number of obs   =       145
No. of failures =          128
Time at risk    =         1458
                                                   LR chi2(1)      =      0.54
Log likelihood  =    -536.7817                     Prob > chi2     =    0.4625

------------------------------------------------------------------------------
          _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
       Metil |   1.140993   .2049548     0.73   0.463     .8023854    1.622494
------------------------------------------------------------------------------

. stphtest, rank detail

      Test of proportional hazards assumption

      Time:  Rank(t)
      ------------------------------------------------------------------
                  |       rho           chi2       df       Prob>chi2
      ------------+-----------------------------------------------------
      Metil       |      0.09639         1.21        1         0.2712
      ------------+-----------------------------------------------------
      global test |                      1.21        1         0.2712
      ------------------------------------------------------------------
```

ANEXO M.
ANÁLISIS DE INTERACCIÓN ENTRE LA METILPREDNISOLONA Y LA N-ACETILCISTEÍNA

Tabla 19. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con MTP+NAC o **con placebo+placebo. AIT*.**

Síntoma	**Día 7 n=73**	**Día 8 n=72**	**Día 9 n=66**	**Día 10 N=57**	**Día 12 n=56**	**Día 15 n=58**	**Día 22 n=56**	**Día 30 n=55**
Fiebre RR IC 95%	0,97 (0,06-14,97)	0,89 (0,13-6,01)	1/34 vs 0/32 p=1	1/28 0/29 P=0,4912	0	0	0	0
Cefalea	1,14 (0,42-3,05)	1,34 (0,41-4,36)	0,63 (0,11-3,51)	0,52 (0,05-5,4)	0,27 (0,03-2,25)	3/28vs0/30 (p=0,1062	0/27vs1/29 p=1	0
Doloretrooc ular	0,65 (0,20-2,11)	0,3 (0,03-2,73)	0/34vs1/32 p=0,4848	0	0	0	0	0
Mialgias	1,22 (0,54 -2,73)	1,07 (0,36 -3,2)	0,94 (0,14-6,29)	2,07 (0,2 -21,58)	1/27vs0/29 p=0,4821	0	0/27vs1/29 p=1	0
Artralgia	0,81 (0,40-1,64)	1,04 (0,39-2,80)	0,94 (0,26-3,45)	2,07 (0,2-21,58)	0	0	0/27vs1/29 p=1	0
Escalofrio	0,73 (0,18-3,03	1/38vs0/34p =1	0	0	0	0	0	0
Hiporexia	1,32 (0,79-2,21)	1,68 (0,81-3,46	1,65 (0,53-5,1)	3,12 (0,34-28,12)	0	0	0/27vs1/29 p=1	0
Odinofagia	0,56 (0,18-1,74)	0,35 (0,07-1,67)	0,31 (0,03-2,86)	0,52 (0,05-5,4)	0	0	0	0
Tos	0,68 (0,29-1,59)	1,19 (0,46-3,09)	0,47 (0,16-1,41)	0,52 (0,14-1,87)	3,22 0,36-29,13	0,53 (0,05-5,59)	0/27vs1/29 p=1	0/27 vs 1/28 p=1
Rinorrea	0,49 (0,18-1,28)	0,36 (0,12-1,04)	**0/34vs 6/32 p=0,01**	0/28 vs 3/29 p=0,2368	0/27vs3/29 p=0,2373	1/28vs0/30 p=0,4828	0/27vs1/29 p=1	0
Exantema	0,97 (0,61-1,55)	1,66 (0,75-3,68)	0,94 (0,34-2,62)	0,52 (0,10-2,61)	1,61 (0,29-8,91)	0/28vs1/30 p=1	0/27vs1/29 p=1	0
Prurito	1,17 (0,80-1,7)	**1,97 (1,1-3,54) P=0,0188**	1,73 (0,72-4,12)	0,69 (0,12-3,83)	0,72 (0,13-3,96)	0 vs 2 p=00,4918	0/27vs1/29 p=1	0

Tabla 19. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con MTP+NAC o con placebo+placebo. AIT. Continuación*.

Síntoma	**Día 7 n=73**	**Día 8 n=72**	**Día 9 n=66**	**Día 10 n=57**	**Día 12 n=56**	**Día 15 n=58**	**Día 22 n=56**	**Día 30 n=55**
Nauseas	0,85 (0,34-2,10)	1,43 (0,52-3,96)	1,41 (0,25-7,91)	2,07 (0,2-21,58)	0/27vs1/29 p=1	0	0	0
Vómito	0/37 vs 2/34 p=0,2397	1,79 0,17-18,87	1 vs 0 p=1	0	0	0	0	0
Diarrea	0,81 (0,27-2,42)	1,49 (0,38-5,78)	0,47 (0,04-4,94)	1,04 (0,07-15,77)	1/27vs0/29 p=0,4821	0	0	0
Dolor abdominal	1,05 (0,56-1,99)	1,66 (0,75-3,68)	0,56 (0,15-2,17)	2,07 (0,2-21,58)	2,15 0,21-22,36	1/28vs0/30 p=0,4828	0	0
Mareo	1,19 (0,56-2,52)	1,19 (0,46-3,09)	0,71 (0,17-2,91)	3,11 (0,34-28,12	0,72 (0,13-3,96)	1,07 0,07-16,32	0	0
Astenia	1,03 (0,64-1,66)	1,46 (0,81-2,64)	1,59 (0,88-2,88)	1,55 (0,64-3,79)	1,07 (0,35-3,30)	2,14 (0,59-7,76)	0/27vs2/29 p=0,4916	0
Gingivorragia espontánea	0/37 vs 2/36 p=0,2397	0	0	0	0	0	0	0
Gingivorragia no espontánea	0/37 vs 3/36 p= 0,1148	0,89 0,06-13,76	1/34vs0/32 p=1	0	0/27vs1/29 p=1	0	0/27vs1/29 p=1	0
Epistaxis espontanea	0/37 vs 2/36 p=0,2397	0,89 0,06-13,76	0	1 vs 0 P=0,4912	0	0	0	0
Epistaxis no espontanea	2,92 (0,32-26,77)	0,89 0,06-13,76	0	0	0/27vs1/29 p=1	0	0	0
Hematemesis	0	0	0	0	0	0	0	0
Melenas	0	0	0	0	0	0	0	0
Rectorragia	0	0	0	0	0	0	0	0

*Los valores de p reportados son de Fisher.

Tabla 19. Comportamiento de los síntomas a través del tiempo en pacientes intervenidos con MTP+NAC o con placebo+placebo. AIT. Continuación.*

Síntoma	**Día 7 n=73**	**Día 8 n=72**	**Día 9 n=66**	**Día 10 n=57**	**Día 12 n=56**	**Día 15 n=58**	**Día 22 n=56**	**Día 30 n=55**
Hematuria	1 vs 0 p=1	0	0	0	0	0	0	0
Metrorragia	0,74 (0,05-11)	0	0	0	0	0	0	0
Menorragia	0	0	0	0	0	0	0	0
Otra hemorragia	0	0/38vs1/33 p=0,4722	0	0	0	0	0	0
Todas hemorragias espontánea	0,39 (0,08-1,88)	0,45 0,04 - 4,72	0	1/27 vs 0/29 p=0,4912	0	0	0	0
Somnolencia	1,24 (0,65-2,35)	1,49 (0,75-2,96)	1,1 (0,41-2,92)	2,59 (0,55-12,27)	1,07 0,07-16,33	1/28vs0/30 p=0,4828	0/27vs1/29 p=1	0
Actividad	P=0,460	p=0,298	p=0,705	p=0,549	p=0,132	p=0,132	p=0,492	0
Cama	P=0,288	p=0,486	p=0,807	p=0,612	p=0,071	p=0,263	p=1	0

*Los valores de p reportados son de Fisher.

Evaluación del efecto del tratamiento combinado sobre los días perdidos por discapacidad. Salidas de stata.

```
. ranksum   inasist1 if  ait2==2, by(ttocomb)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

     ttocomb |      obs    rank sum    expected
-------------+---------------------------------
           0 |       25         698         625
           1 |       24         527         600
-------------+---------------------------------
    combined |       49        1225        1225

unadjusted variance     2500.00
adjustment for ties      -73.21
                     ----------
adjusted variance       2426.79

Ho: inasist1(ttocomb==0) = inasist1(ttocomb==1)
             z =   1.482
    Prob > |z| =   0.1384
```

Evaluación de la interacción entre NAC y MTP y la presencia de prurito. Salida de Stata.

```
.cs  prurito8 Nacetil  if sobAIT==1 & tabAIT==1, by (Metil)

           Metil |       RR      [95% Conf. Interval]    M-H Weight
-----------------+-------------------------------------------------
               0 |   1.748571     .9479756   3.225296      5.072464
               1 |   1.558704     .9367654   2.593562      6.767123
-----------------+-------------------------------------------------
           Crude |   1.643836     1.109197   2.436173
    M-H combined |    1.64005     1.107926   2.427745
-----------------------------------------------------------------
Test of homogeneity (M-H)      chi2(1) =    0.080  Pr>chi2 = 0.7767


. xi:binreg  prurito8 i.Metil i.Nacetil i.Metil*Nacetil if sobAIT==1 &
tabAIT==1, rr
i.Metil           _IMetil_0-1         (naturally coded; _IMetil_0
omitted)
i.Nacetil         _INacetil_0-1       (naturally coded; _INacetil_0
omitted)
i.Metil*Nacetil   _IMetXNacet_#       (coded as above)
note: _IMetil_1 dropped due to collinearity
note: Nacetil dropped due to collinearity

Iteration 1 : deviance =  259.3727
Iteration 2 : deviance =  189.8571
Iteration 3 : deviance =  187.6071
```

```
Iteration 4 : deviance =  187.5936
Iteration 5 : deviance =  187.5936
Iteration 6 : deviance =  187.5936

Residual df  =       138                                 No. of obs =
142
Pearson X2   =       142                                 Deviance   =
187.5936
Dispersion   =  1.028986                                 Dispersion =
1.359374

Bernoulli distribution, log link
------------------------------------------------------------------------------
-----
             |                 EIM
    prurito8 | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
-----
   _IMetil_1 |   1.262857   .4355299     0.68   0.499      .642384
2.48264
 _INacetil_1 |   1.748571   .5461938     1.79   0.074     .9479756
3.225296
_IMetXNace~1 |   .8914159   .3621637    -0.28   0.777     .4020267
1.976541
------------------------------------------------------------------------------
-----
```

ANEXO N.

Tabla 20. Riesgo Absoluto y Riesgo Relativo de los síntomas en los que se encontró efecto de los medicamentos.

Síntoma	**Riesgo Absoluto % (IC95%)**	**Riesgo Relativo RR (IC 95%)**	**Valor de P**
Rinorrea en día 7			
Grupo Control	28,6% (18,5-38,7)	1	
Grupo Intervenido con NAC	13,1% (5,6%-20,8)	0,43 (0,22-0,86)	0,017
Rinorrea en día 8			
Grupo Control	28% (17,8-38,2)	1	
Grupo Intervenido con NAC	11,7% (4,5-18,9)	0,41 (0,2-0,85)	0,016
Rinorrea en día 9			
Grupo Control	15,5% (7,1-23,9)	1	
Grupo Intervenido con NAC	3,0% (0-7,2)	0,18 (0,04-0,82)	0,026
Cualquier hemorragia espontánea en día 7			
Grupo Control	15,5% (7,1-23,9)	1	
Grupo Intervenido con MTP	2,7% (0-6,5)	0,18 (0,41-0,77)	0,0076
Cualquier hemorragia espontánea en día 8			
Grupo Control	10,1% (3-17,3)	1	
Grupo Intervenido con MTP	1,4% (0-4)	0,13 (0,02-1,06)	0,0222
Vómito en día 7			
Grupo Control	5,6% (0,3-11)		
Grupo Intervenido con MTP	0%		0,0397