PREDICTORES DE SANGRADO ESPONTÁNEO EN PACIENTES CON SÍNDROME FEBRIL AGUDO DE UN ÁREA ENDÉMICA DE DENGUE

FREDI ALEXANDER DIAZ QUIJANO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2007

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

PREDICTORES DE SANGRADO ESPONTÁNEO EN PACIENTES CON SÍNDROME FEBRIL AGUDO DE UN ÁREA ENDÉMICA DE DENGUE

FREDI ALEXANDER DIAZ QUIJANO

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al título de Magister en Epidemiología

Director :
LUIS ANGEL VILLAR CENTENO
MD, MSc

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2007

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

DEDICATORIA

A mi mamá, quien me enseñó a soñar y a creer en mis sueños, quien deja ver su amor por sus hijos en todo lo que hace y nunca ha dejado de ser la amiga más comprensiva y alegre.

A mi papá, quien me enseñó con obras a levantarme incesantemente y con más entusiasmo después de cada caída, quien me mostró que los problemas son los retos que le dan sabor a la vida y quien es un ejemplo de que en la carrera, aunque hay cambios de velocidad, lo importante es no detenerse y luchar hasta la última expiración.

A Ronald: cariñoso hermano, alegre amigo y excelente colega.

A mi abuelita, tíos, tías y a mi creciente lista de hermanos, todos ellos son una fuente inagotable de alegría.

A Ruth: mi compañera, mi amiga y mi amor.

Gracias, por su invaluable contribución a mi desarrollo y por ser la inspiración para trabajar y crecer cada día.

FREDI

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa los más sinceros agradecimientos a:

LUIS ANGEL VILLAR, director de tesis, excelente orientador e inigualable maestro tanto en la investigación como en el ámbito personal. Le agradezco su apoyo, protección y la oportunidad de trabajar a su lado, la cual me brindo con respeto, confianza y mucha generosidad.

RUTH, cuya colaboración fue fundamental para el desarrollo de los proyectos de investigación en los que se anidó este trabajo de grado.

KAROL TORRES Y CAROLINA CORONEL, Bacteriólogas, por su amable participación en las pruebas de laboratorio.

ANDREA GÓMEZ, REINALDO ESPÍNDOLA Y ANDRÉS GONZÁLEZ, médicos, por su contribución en la recolección de información clínica.

LUCRECIA LUNA, Ingeniera de sistemas, quien colaboró en la elaboración de bases electrónicas de datos y en el almacenamiento de la información.

Profesores y compañeros, por sus cuestionamientos y recomendaciones.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. JUSTIFICACIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. MECANISMOS PROPUESTOS EN LA APARICIÓN DE SANGRADO ESPONTÁNEO	8
2.2. EVALUACIÓN DE PREDICTORES DE SANGRADO ESPONTÁNEO	10
2.3. POBLACIÓN EN LA QUE SE APLICARÍAN LOS PREDICTORES	14
3. HIPÓTESIS	16
3.1 HIPÓTESIS NULA	16
3.2 HIPÓTESIS ALTERNA	16
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
5. OBJETIVOS	18
5.1 OBJETIVO GENERAL	18
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
6. METODOLOGÍA	19
6.1. SELECCIÓN DEL DISEÑO	19
6.2. POBLACIÓN	20
6.3. CAPTACIÓN, EVALUACIÓN BASAL Y SEGUIMIENTO	21
6.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES	23
6.5. INFECCIÓN POR DENGUE	24

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

pág.

6.6. PRUEBA PILOTO 25

6.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA 26

6.8. EVALUACIÓN DE POSIBLES SESGOS 28

6.8.1 Sesgos de selección 28

6.8.2 Sesgos de información 28

6.8.3 Sesgos de confusión 29

6.9. ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS 30

6.9.1. Búsqueda del modelo predictivo 31

6.9.2. Formulación de una escala pronóstica 32

7. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS 34

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS 35

9. RESULTADOS 36

9.1 ANÁLISIS BIVARIADO 39

9.2. MODELO BINOMIAL MULTIVARIADO 44

9.3. ESCALAS PRONÓSTICAS 46

9.4 ANÁLISIS DE OBSERVACIONES INFLUYENTES 55

10. DISCUSIÓN 56

10.1. PRINCIPALES HALLAZGOS 56

10.2. OTROS HALLAZGOS 59

10.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO 60

10.4. ALCANCES DE LOS RESULTADOS 62

11. PRODUCTOS 64

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

pág.

11.1 ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN 64

11.2 ARTÍCULOS SOMETIDOS 64

11.3 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN EVENTO CIENTÍFICO: 66

12. CONCLUSIONES 67

BIBLIOGRAFÍA 68

ANEXOS 72

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

LISTA DE CUADROS

pág.

Cuadro 1. manifestaciones clínicas y alteraciones en las pruebas de laboratorio asociadas con la presencia de sangrado espontáneo en pacientes hospitalizados con diagnóstico de dengue. revisión de la literatura. 11

Cuadro 2. Muestra: parámetros, cálculo y poder con el tamaño estimado 27

Cuadro 3. Características de la cohorte con sfa compatible con dengue (n=729). Área Metropolitana de Bucaramanga, 2003 – 2007 38

Cuadro 4. Distribución de la presentación del sangrado espontáneo en pacientes con sfa compatible con dengue (n=86). 39

Cuadro 5. Características asociadas al sangrado espontáneo. Análisis bivariado. 39

Cuadro 6. Riesgo de sangrado espontáneo en tres grupos de edad y según estado de infeccion por dengue. 42

Cuadro 7. Medicamentos empleados antes del ingreso al estudio. 43

Cuadro 8. Recuento de plaquetas según exposición a dipirona y aines 43

Cuadro 9. Puntos de corte para variables continuas y rr de sangrado espontáneo 44

Cuadro 10. Identificación de predictores de sangrado espontáneo empleando el análisis de regresión binomial. 45

Cuadro 11. Predictores de sangrado espontáneo. modelo escogido 46

Cuadro 12. Comparación de escalas para predecir el riesgo de sangrado espontáneo en pacientes con SFA. 47

Cuadro 13. Riesgo de sangrado espontáneo según puntuación en escala basada en hallazgos clínicos 47

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

pág.

Cuadro 14. Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo a la puntuación en la escala pronóstica seleccionada (incluye datos del hemograma) 49

Cuadro 15. Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo grupos basados en la escala pronóstica 51

Cuadro 16. Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo grupos basados en la escala pronóstica, según sexo 53

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

LISTA DEFIGURAS

pág.

Figura 1. Proceso de captacion de pacientes con SFA compatible con dengue. 37

Figura 2. Riesgo de sangrado espontáneo según edad (en deciles) 41

Figura 3. subtipos de sangrado segun edad(en deciles) 41

Figura 4. curvas roc de escalas de puntuación para predecir sangrado espontáneo en pacientes con sfa compatible con dengue. Bucaramanga, 2003 – 2007. 48

Figura 5. Curvas de kaplan-meier según grupo de riesgo. pacientes con SFA (n=685), Bucaramanga 2003 – 2007 50

Figura 6. curvas de kaplan-meier según grupos de riesgo y de acuerdo al estado de infección por dengue. Bucaramanga 2003 – 2007. 52

Figura 7. curvas de kaplan-meier según grupos de riesgo y de acuerdo al sexo 54

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Variable dependiente: Sangrado espontáneo. Evaluada durante el seguimiento de los pacientes.	74
Anexo B. Operacionalización de variables independientes: medidas durante la valoración basal	75
Anexo C. Variables potencialmente confusoras.	76
Anexo D. Estimación del presupuesto.	77
Anexo E. Consentimientos informados	78
Anexo F. Copia de carta de aprobación del Comité de Ética.	84
Anexo G. Evaluación de diferentes modelos de regresión binomial empleando la metodología de selección *Step Wise Forward*.	85
Anexo H. Modelo final y prueba de Tiasis.	96
Anexo I. Modelo para predecir sangrado no genital	99
Anexo J. Aplicación de la escala y evaluación de las categorías de riesgo, luego de excluir a los pacientes que recibieron 1 gramo o más de ASA.	101
Anexo K. Relación entre la clasificación derivada de la escala y el riesgo de sangrado en dos grupos de edad.	104
Anexo L. Evaluación de los patrones de covarianza más influyentes.	106
Anexo M. Carta de aceptación de artículo.	115

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

RESUMEN

TÍTULO: PREDICTORES DE SANGRADO ESPONTÁNEO EN PACIENTES CON SÍNDROME FEBRIL AGUDO DE UN ÁREA ENDÉMICA DE DENGUE[*]

AUTOR: FREDI ALEXANDER DÍAZ QUIJANO[**]

PALABRAS CLAVES: Hemorragias espontáneas, dengue, predictores, escala pronóstica.

DESCRIPCIÓN

El sangrado espontáneo es una complicación frecuente del dengue, representa una importante carga asistencial y se asocia con mortalidad. El objetivo es determinar cuáles hallazgos tempranos del examen físico y de las pruebas de laboratorio pueden predecir el sangrado espontáneo en pacientes con síndrome febril agudo (SFA) sospechoso de dengue en un área endémica. Para ello se estudió una cohorte que incluyó 729 pacientes mayores de 5 años con SFA (sin sangrado previo), captados en los primeros 4 días de enfermedad. La evaluación basal incluyó anamnesis, examen físico, hemograma, TP y TPT. El seguimiento se extendió al menos hasta el sexto día de enfermedad. Con pruebas serológicas pareadas y aislamiento viral, se estudió la infección por dengue. Mediante análisis bivariado y multivariado de regresión binomial se evaluaron los posibles predictores de sangrado espontáneo.

La incidencia de sangrado fue 11,8%, no encontrándose diferencias en los grupos con dengue y otras causas de SFA (15,08% vs 11,29%; p=0,19). La prueba de torniquete no estuvo asociada al desenlace (p=0,38). En el modelo de regresión binomial (ajustado por género y tiempo de enfermedad al ingreso y medicamentos empleados), fueron variables asociadas a sangrado espontáneo: edad entre 12 y 45 años (RR=2,22; IC95%:1,25–3,94), exantema (RR=1,66; IC95%:1,25–2,2), vómito (RR=1,46; IC95%:1,16–1,83), temperatura>38ºC (RR=2,63; IC95%:1,6–4,33), Leucocitos <4500/µL (RR=1,87; IC95%:1,19–2,96) y plaquetas <90000/µL (RR=1,8; IC95%:1,1–2,94). Con estas variables se formuló una escala, la cual mostró un área bajo la curva ROC de 70,5% (IC95%:64,9–76,2) y fue útil tanto en los pacientes con dengue confirmado como en aquellos con SFA de otra etiología.

Algunas variables evaluadas en los primeros días de enfermedad, ayudan a predecir el riesgo de desarrollar sangrado en pacientes con SFA compatible con dengue.

[*] Trabajo de Grado
[**] Facultad de Salud, Maestría en Epidemiología. Luis Angel Villar Centeno

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

SUMMARY

TITLE: PREDICTORS OF SPONTANEOUS HEMORRHAGES IN PATIENTS WITH ACUTE FEBRILE SYNDROME FROM A DENGUE ENDEMIC AREA*

AUTHOR: FREDI ALEXANDER DÍAZ QUIJANO**

KEY WORDS: Spontaneous hemorrhages, dengue, predictors, risk score.

DESCRIPTION

The spontaneous bleeding is a common complication of dengue which represents an important socio-economical load and it is associated with an increased mortality. To objetive to determine which early clinical findings and simple laboratory tests can predict spontaneous hemorrhages in patients with acute febrile syndrome (AFS) like dengue from an endemic area. A prospective cohort study was performed, which included 729 older than 5 years with AFS (without bled previous), enrolled in the first 4 days of disease. Basal evaluation included anamnesis, physical examination and complete blood cell count. Follow-up was extended at least until the sixth day of disease. Dengue infection was studied employing paired serologic tests and viral isolation. Potential predictors of spontaneous bleeding were evaluated in bivariate and multivariate analysis.

Incidence of outcome was 11.8% and it was not different between groups of dengue and other causes of AFS (15.08% versus 11,29%; p=0,19). Tourniquet test was not associated to the outcome (p=0,38). In a binomial regression model (adjusted by sex and time of disease and medicaments), the following variables were associated with outcome: age between 12 and 45 years (RR=2,22; IC95%:1,25–3,94), rash (RR=1,66; IC95%:1,25–2,2), vomit (RR=1,46; IC95%: 1,16–1,83), temperature >38ºC (RR=2,63; IC95%:1,6–4,33), leukocyte count <4500/µL (RR=1,87; IC95%:1,19–2,96), platelet count <90.000/µL (RR=1,8; IC95%:1,1–2,94). With the meeting of these variables a scale was formulated, which showed an area under ROC curve of 70.5% (IC95%:64,9-76,2) to predict spontaneous bleeding. The scale was useful for the prediction of outcome the sub-group of dengue patients as well as in the no-dengue AFS group.

Some variables evaluated in the first days of disease help to predict the risk of spontaneous bleeding in patients with like dengue AFS.

* Word the grade

** Health Faculty, Epidemiologist Master Degree. Director: Luis Angel Villar Centeno

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

INTRODUCCIÓN

El dengue es la enfermedad viral trasmitida por artrópodos más importante en el mundo y representa un gran impacto económico y social en las áreas infestadas por los vectores de este virus, los mosquitos del género Aedes[1]. El sangrado espontáneo es uno de los principales problemas que requieren la utilización de los recursos asistenciales, siendo un hallazgo en la mayoría de los pacientes que requieren hospitalización por esta enfermedad[2]. Además, la aparición de algunas hemorragias mayores se ha relacionado con un aumento importante de la mortalidad por dengue[3] .

Ante la posibilidad de instaurar medidas que disminuyan la severidad de la enfermedad, tales como el soporte hídrico, la hospitalización temprana y un adecuado uso de los antipiréticos[4], es necesario buscar indicadores pronósticos que permitan identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas.

Sin embargo, a pesar de su importancia, pocos estudios se han desarrollado para identificar marcadores pronósticos de severidad en dengue y son menos aún los orientados a evaluar predictores de sangrado espontáneo en esta enfermedad empleando un diseño de cohorte[5]. Además de ser escasos, estos estudios se han limitado a la población pediátrica y se han enfocado en la evaluación de parámetros de laboratorio[6], dejando a un lado parámetros

[1] Stephenson JR. The problem with dengue. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99:643-6.
[2] DÍAZ FA, DÍAZ RG, VILLAR LA, MARTÍNEZ RA. Aplicación de los criterios de dengue hemorrágico en pacientes hospitalizados. Biomédica 2005; 25, suplemento 1: 196.
[3] NAVARRETE-ESPINOSA J, GOMEZ-DANTES H, CELIS-QUINTAl JG, Vazquez-Martinez JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. Salud Publica Mex 2005; 47: 193-200.
[4] HARRIS E, PEREZ L, PHARES C, PEREZ M, IDIAQUEZ W, ROCHA J, et al. Fluid Intake and decreased risk for hospitalization Dengue Fever, Nicaragua. Emerging Infectious Diseases 2003; 9:1003-6.
[5] CHUA MN, MOLANIDA R, DE GUZMAN M, LABERIZA F. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993;24 Suppl 1:141-3.
[6] LUM LC, GOH AY, CHAN PW, EL-AMIN AL, LAM SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. J Pediatr. 2002 May;140(5):629-31.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

del examen físico como la prueba de torniquete que ha mostrado utilidad en el diagnóstico del dengue[7].

Otro aspecto que representa un vacío en el conocimiento, es que estos estudios se han realizado únicamente en pacientes con diagnóstico confirmado de dengue o en estados clínicos tardíos de gran severidad [8]. Esto implica una limitación para la aplicación de sus resultados cuando se manejan los casos de SFA en los primeros días de enfermedad, momento en el cual el diagnóstico del dengue es difícil[9] y usualmente los pacientes no han desarrollado las complicaciones hemorrágicas pero requieren decisiones inmediatas para el seguimiento y tratamiento.

En el presente trabajo se evaluó la utilidad de diversas manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio, para predecir el sangrado espontáneo en mucosas, tracto gastrointestinal o genitourinario, en pacientes con SFA compatible con la descripción clínica de dengue[10]. Adicionalmente, se generó una escala de riesgo basada en las características de los pacientes, orientada a identificar tempranamente aquellos pacientes con mayor riesgo de estas complicaciones en áreas endémicas de esta arbovirosis.

[7] CAO XT, NGO TN, WILLS B, KNEEN R, NGUYEN TT, TA TT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. Trop Med Int Health. 2002 Feb;7(2):125-32.
[8] CHUA MN, Op. Cit.
[9] DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006; 26:22-30
[10] Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de Casos. Dengue. Boletín Epidemiológico 2000; 21: 14-5.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

1. JUSTIFICACIÓN

La aparición de sangrado espontáneo es una de las principales complicaciones atribuidas al dengue[11]. Su frecuencia es notablemente alta en pacientes hospitalizados como lo sugieren datos obtenidos de una institución local durante el año 2004, donde las manifestaciones hemorrágicas espontáneas estuvieron presentes en el 58% de los casos, siendo, después de la trombocitopenia, el criterio de severidad más frecuente[12] . Más aún, en la pasada década (entre los años 1993 y 1998), las hemorragias espontáneas estuvieron presentes en el 79,7% de los pacientes hospitalizados por dengue en todo el departamento de Santander[13].

Además de requerir hospitalización, la aparición de algunas formas de sangrado interno genera una necesidad de recurrir a procedimientos especializados. Un ejemplo de ello, es el sangrado gastrointestinal que puede requerir manejo urgente con endoscopia[14]. Adicionalmente, algunos sangrados mayores que concurren con trombocitopenia severa, llevan a que se tomen medidas discutidas como las transfusiones de glóbulos rojos, plaquetas y plasma fresco congelado[15].

Por lo anterior se puede inferir que la aparición de hemorragias espontáneas implica un aumento de los costos asistenciales en los pacientes con dengue. Sin embargo, una preocupación aún mayor se deriva de la evidencia que sugiere que algunas formas de sangrado, especialmente la hematemesis, le

[11] DIAZ-QUIJANO FA, MARTINEZ-VEGA RA, VILLAR-CENTENO LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 529-32.
[12] DIAZ FA, Op. Cit. P. 196.
[13] DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTÍNEZ-VEGA RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. Rev Méd Chile 2006; 134: 167-173.
[14] CHIU YC, WU KL, KUO CH, HU TH, CHOU YP, CHUAH SK, et al. Endoscopic findings and management of dengue patients with upper gastrointestinal bleeding. Am J Trop Med Hyg 2005; 73: 441-4.
[15] GAJIC O, DZIK WH, TOY P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: Benefit or harm?. Crit Care Med. 2006 May;34(5 Suppl):S170-S173.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

confiere al individuo con dengue un mayor riesgo de morir, tal y como se ha documentado durante epidemias en México y la India[16]. Estos argumentos hacen deseable la prevención y atención oportuna del sangrado espontáneo asociado al dengue.

Si bien, aún no se cuenta con una terapia antiviral específica, algunos estudios sugieren que el manejo inicial de los pacientes con dengue es un determinante del pronóstico de la enfermedad. Esta aseveración se fundamenta en estudios como el desarrollado por Harris E. et al, en el que se evidenció que la ingesta de una alta cantidad de líquidos (más de cinco vasos al día) en los primeros días de enfermedad se asocia a una menor probabilidad de requerir hospitalización por sangrado, hipotensión y otras complicaciones[17]. Este beneficio se evidenció tanto en niños (OR: 0,14; IC95%: 0,08 – 0,25) como en adultos (OR: 0,16; IC95%: 0,06 – 0,43)[18].

Adicionalmente, la selección de los medicamentos empleados para el manejo de los síntomas podría tener un impacto considerable sobre la severidad de la enfermedad. La aspirina, por ejemplo, se considera contraindicada en los pacientes con dengue dado que podría promover una disfunción plaquetaria y generar un mayor riesgo de sangrado[19]. Por otra parte, la dipirona, un medicamento comúnmente empleado en nuestro medio para el control de la fiebre, se ha visto asociado a un riesgo siete veces mayor (RR: 7,29; IC95%: 1,79 – 29,34; p=0,002) de desarrollar dengue hemorrágico (DH)[20] .

Es importante agregar que la hospitalización temprana de los casos complicados parece ser una medida útil para mejorar el pronóstico, según lo

[16] ANURADHA S, SINGH NP, RIZVI SN, AGARWAL SK, GUR R, MATHUR MD. The 1996 outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi, India. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1998 Sep;29(3):503-6.
[17] HARRIS E. Op. Cit. p. 1003-1006
[18] Ibid. p. 1003 – 1006.
[19] RAMIREZ-RONDA CH, GARCIA CD. Dengue in the Western Hemisphere. Infect Dis Clin North Am 1994;8:107-28.
[20] DIAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTINEZ-VEGA RA. Effectiveness of early dipyrone administration on severity of dengue virus infection in a prospective cohort. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23:593-7

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

sugieren las series que muestran una baja mortalidad en los pacientes que ingresan tempranamente a una institución de salud[21]. Lo anterior podría atribuirse a la oportuna instauración de soporte hídrico y la disponibilidad de métodos especializados para el control de las complicaciones.

Así por ejemplo, en Tailandia se logró reducir la mortalidad del DH a 0,2% en 1999 gracias a la aplicación de un programa de capacitación para la atención de estos pacientes. Esta cifra de mortalidad es notablemente inferior a la reportada en otros escenarios como en México, donde la mortalidad superó el 8% en el periodo comprendido entre 1995 y 2003[22]. Como dato de interés, en este último país, fueron factores de riesgo para mortalidad por dengue tanto la hematemesis (RR 2,6; IC 95%: 1,4-4,6) como las melenas (RR 2,2; IC 95%: 1,2-3,7). Esto sugiere que la identificación temprana y el control del sangrado mayor podrían ser estrategias clave para reducir la mortalidad por dengue.

En consecuencia, considerando la alta frecuencia de las hemorragias espontáneas, su efecto sobre el pronóstico y el potencial beneficio de intervenciones oportunas, es deseable contar con herramientas que permitan discriminar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de estas complicaciones. Estos predictores tendrán que ser aplicables en pacientes con SFA de áreas endémicas, en los primeros días de la enfermedad, aún cuando el diagnóstico de dengue sea incierto[23].

[21] MARTÍNEZ E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. Rev Panam Salud Publica 2006; 20: 60-74.
[22] NAVARRETE, Op. Cit. p.193-200.
[23] MARTÍNEZ-VEGA RA, DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. Rev Med Chile 2006; 134: 1153-60

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2. MARCO TEÓRICO

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos con la más alta incidencia en el mundo, especialmente en Asia, África, América Central y del Sur[24]. Se estima que anualmente ocurren entre 50 y 100 millones de infecciones por el virus del dengue, principalmente en las áreas tropicales y subtropicales infestadas por sus vectores, las especies de mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*[25]. Durante la última década, en Sudamérica se ha registrado el más dramático incremento de la actividad del dengue, especialmente en Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela y Brasil[26].

Actualmente, en este último país se produce aproximadamente el 70% de los casos de América, con una incidencia anual que ha oscila entre 85,7 y 335,3 por 100.000 habitantes[27]. En Colombia, el dengue es endemo-epidémico en zonas por debajo de los 1.800 metros sobre el nivel del mar, lo que representa casi el 80% de nuestro territorio[28]. En el Departamento de Santander, al noreste del país, en los últimos años las tasas de incidencia han oscilado entre 113,4 y 268,7 casos por 100.000 habitantes[29] .

La mayoría de los individuos, que adquieren la infección y enferman, finalmente evolucionan hacia una enfermedad febril que se considera autolimitada y sin complicaciones, conocida como dengue clásico (DC)[30]. Sin embargo, una proporción variable de pacientes desarrolla hemorragias

[24] STEPHENSON JR. The problem with dengue. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99:643-6.
[25] GUBLER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-96.
[26] MÉNDEZ A, GONZÁLEZ G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience. *Biomedica* 2003; 23: 180-93.
[27] SIQUEIRA JB JR, MARTELLI CM, COELHO GE, SIMPLICIO AC, HATCH DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 48-53.
[28] 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
[29] SIVIGILA. Comportamiento por regiones del dengue en el 2001. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica Nº 2. Enero 6 a 12 de 2002. www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE02_02.htm.
[30] STEPHENSON JR. The problem with dengue. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99:643-6.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

espontáneas, disminución del recuento de plaquetas y signos de extravasación del plasma. La conjunción de estas manifestaciones define el síndrome de DH [31].

La clasificación del dengue en las categorías de DC y DH, ha sido ampliamente utilizada pero fuertemente criticada, dado que, aunque tiene un gran valor en la vigilancia epidemiológica, es poco práctica y carece de utilidad para tomar decisiones oportunas[32]. Concretamente, muchos pacientes con dengue, que no reúnen los criterios de DH, desarrollan complicaciones que requieren manejo intrahospitalario.

Como evidencia de lo anterior hay dos estudios realizados en Colombia, uno en Ibagué (n=20) y otro en Bucaramanga (n=30), en los que la evaluación de las historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de "DH", reveló que ninguno de ellos cumplía con todos los criterios de severidad de este síndrome[33]. Sin embargo, la aparición de otras alteraciones, principalmente trombocitopenia profunda, sangrado espontáneo e hipotensión, justificaron el manejo intrahospitalario[34].

Con estos argumentos, en diversos escenarios se ha sugerido hacer más énfasis en la aparición de complicaciones concretas como hemorragias y choque para tomar decisiones, que en la suma de criterios para documentar un síndrome como el DH[35]. En este trabajo, se considerará como desenlace de interés la aparición hemorragias espontáneas, al representar un problema

[31] IBID., p. 643 – 646.
[32] PHUONG CX, NHAN NT, KNEEN R, THUY PT, VAN THIEN C, NGA NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?. Am J Trop Med Hyg. 2004 Feb;70(2):172-9.
[33] CAMACHO T, DE LA HOZ F, CÁRDENAS V, SÁNCHEZ C, DE CALDERÓN L, PÉREZ L et al. Incomplete surveillance of a dengue-2 epidemic in Ibague, Colombia, 1995-1997.*Biomedica* 2004; 24: 174-82.
[34] DIAZ FA, Op. Cit. P. 196.
[35] BALMASEDA A, HAMMOND SN, PEREZ MA, CUADRA R, SOLANO S, ROCHA J, et al. Assessment of the world health organization scheme for classification of dengue severity in nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 2005 Dec;73(6):1059-1062. Wills BA

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

frecuente en pacientes con dengue, asociado además a estados de elevada letalidad[36].

2.1. MECANISMOS PROPUESTOS EN LA APARICIÓN DE SANGRADO ESPONTÁNEO

A pesar de la importancia global del dengue y de sus complicaciones hemorrágicas, las bases fisiopatológicas del sangrado en las infecciones por este virus permanecen pobremente entendidas[37]. Diversos mecanismos parecen intervenir, entre ellos, los principales son el descenso de las plaquetas y las alteraciones en la coagulación[38] .

La trombocitopenia es un hallazgo típico del dengue y es considerado un criterio de severidad de esta enfermedad[39]. Es así como, más del 90% de los pacientes hospitalizados por esta enfermedad presentan un recuento de plaquetas inferior a 100.000/µL[40]. Más aún, entre los pacientes manejados ambulatoriamente, el dengue se caracteriza por un recuento de plaquetas significativamente inferior al de otras causas de SFA (Plaquetas $X10^3$ / µL en dengue: 158; IC95%:146 – 170; en otras causas de SFA: 201; IC95%:191 – 211)[41].

Esta alteración parece deberse, en parte, a una supresión de la médula ósea por acción directa del virus. Sin embargo, la destrucción de las plaquetas parece ser el mecanismo más importante[42]. Se piensa que la adherencia de

[36] NAVARRETE-ESPINOSA, Op. Cit. p. 193-200
[37] DIAZ QUIJANO, Op. Cit. P. 167-173.
[38] WILLS BA, ORAGUI EE, STEPHENS AC, DARAMOLA OA, DUNG NM, LOAN HT, ET AL. COAGULATION ABNORMALITIES IN DENGUE HEMORRHAGIC FEVER: SERIAL INVESTIGATIONS IN 167 VIETNAMESE CHildren with Dengue shock syndrome. Clin Infect Dis 2002; 35:277-85.
[39] GUBLER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998;11:480-96.
[40] DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTÍNEZ-VEGA RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. Rev Méd Chile 2006; 134: 167-173
[41] DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006; 26:22-30
[42] MITRAKUL C, POSHYACHINDA M, FUTRAKUL P, SANGKAWIBHA N, AHANDRIK S. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 1977; 26:975-84.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

los viriones del dengue y de los complejos inmunes a la superficie de las plaquetas, con la subsiguiente activación del complemento, es el mecanismo responsable de su destrucción. También se ha propuesto que la dipirona puede conducir a una mayor reducción de las plaquetas y a una mayor incidencia de *trombocitopenia profunda* (<50.000 plaquetas/µL)[43].

Un estudio recientemente publicado, desarrollado en Santander, evaluó la relación entre el conteo de plaquetas y la presencia de hemorragias espontáneas en 790 pacientes (incluyendo niños y adultos) hospitalizados con infección por dengue[44]. Los resultados sugieren una asociación consistente entre la trombocitopenia profunda y hemorragias espontáneas como la hematemesis, la epistaxis y equimosis, entre otras.

Concretamente, en los pacientes con trombocitopenia profunda, la frecuencia de hemorragias espontáneas fue de 84%, lo que fue significativamente mayor a la cifra de 72% de los pacientes con recuentos bajos pero mayores a 50.000 (OR: 2,2; IC95%: 1,5 – 3,1). De forma particular, la frecuencia de hematemesis fue 15% el primer grupo y de 7% en el segundo, lo que representó una fuerte asociación entre la trombocitopenia profunda y este sangrado mayor (OR: 2,7; IC95%: 1,6 – 4,5). Estas medidas de asociación fueron ajustadas por edad, sexo y tiempo de evolución de los síntomas y conservaron la significancia estadística (p <0,001)[45].

Otros mecanismos relacionados con la aparición de estas complicaciones, son las alteraciones en los mediadores de la coagulación. Estudios realizados en niños con síndrome de choque por dengue, han revelado que en las formas más severas de la enfermedad se pueden presentan los siguientes cambios:

[43] DIAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTINEZ-VEGA RA. Effectiveness of early dipyrone administration on severity of dengue virus infection in a prospective cohort. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23:593-7
[44] DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTÍNEZ-VEGA RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. Rev Méd Chile 2006; 134: 167-173.
[45] Ibid. p. 167-173.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

- Concentraciones plasmáticas bajas de las proteínas anticoagulantes C, S y antitrombina III.

- Aumento de la producción de la trombomudulina, el factor tisular y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

De estas alteraciones, el incremento en los niveles de PAI-1 y la disminución de la Proteína S estuvieron asociados a mayor severidad del sangrado[46]. Los autores de este trabajo sugieren que las anormalidades en la coagulación, en combinación con la trombocitopenia profunda y otros efectos secundarios a estados de profundo choque, como la hipoxia y la acidosis, pueden llevar a una verdadera coagulación intravascular diseminada, la cual conduciría a una coagulopatía de consumo y a la aparición de sangrados mayores.

2.2. EVALUACIÓN DE PREDICTORES DE SANGRADO ESPONTÁNEO

La importancia que podrían tener la trombocitopenia y las alteraciones de la coagulación en la fisiopatología del sangrado por dengue, ha originado que estos parámetros de laboratorio sean también evaluados como posibles predictores de esta complicación en cohortes de pacientes pediátricos[47], no hallándose sin embargo, trabajos similares con adultos.

En el caso de la trombocitopenia, a pesar de la fuerte asociación con sangrado espontáneo (Cuadro 1), documentada en estudios de corte transversal y de casos y controles[48], no existe evidencia contundente en estudios prospectivos que validen su valor en la predicción de sangrado

[46] WILLS BA, ORAGUI EE, STEPHENS AC, DARAMOLA OA, DUNG NM, LOAN HT, ET AL. COAGULATION ABNORMALITIES IN DENGUE HEMORRHAGIC FEVER: SERIAL INVESTIGATIONS IN 167 VIETNAMESE CHildren with Dengue shock syndrome. Clin Infect Dis 2002; 35:277-85.
[47] CHUA ,MN. Op. Cit. 141-143.
[48] DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTÍNEZ-VEGA RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. Rev Méd Chile 2006; 134: 167-173.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

espontáneo[49]. Aunque en un trabajo se propuso que la trombocitopenia profunda, junto con algunas alteraciones de la coagulación, puede ayudar a predecir el sangrado espontáneo de piel y mucosas, este supuesto se basó en un estudio de casos y controles que solo incluyó a paciente pediátricos[50].

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas y alteraciones en las pruebas de laboratorio asociadas con la presencia de sangrado espontáneo en pacientes hospitalizados con diagnóstico de dengue. Revisión de la literatura.

VARIABLE	N	PTES*	MEDIDA DE ASOCIACIÓN Y/O SIGNIFICANCIA	REGIÓN (REFERENCIA)
TP anormal	89	P	(p<0,001)	Manila, Filipinas (7)
TPT anormal	89	P	(p<0,001)	
TPT anormal	106	P	OR: 2,72 (1,24 - 5,97)	Chennai, India (8)
PLT <50.000/µL	790	P y A	OR†: 2,2 (1,5-3,1); p <0,001	Santander, Colombia (14)
PLT <50.000/µL	132	P	OR: 4,06 (1,96 - 8,41). OR†: 4,13 (1,83 - 9,31)	Chennai, India (8)
Dolor abdominal	132	P	OR: 2,32 (1,02 - 5,29)	
Presión de pulso baja	132	P	OR: 4 (1,61 - 9,94). OR†: 2,4 (0,93 - 6,21)	
Distensión abdominal	132	P	OR: 3,46 (1,69 - 7,08)	
Sensibilidad Hepática	132	P	OR: 3,24 (1,47 - 7,14)	
ALT	124	P	OR: 2,65 (1,28 - 5,48). OR†: 2,95 (1,31 - 6,67)	
Hemoconcentración	130	P	OR: 3,78 (1,82 - 7,83)	
Hematocrito al ingreso ‡	114	P	OR: 0,72 (0,55 – 0,95); p=0,02	Malasia (9)

** En esta columna se especifica si el estudio incluyó población pediátrica (P) o adulta (A).*
† OR ajustado en un análisis de regresión logística.
‡ En este artículo no se especifica la forma de la variable, se asume que se introdujo como continua aunque, en tal caso, el OR parece demasiado bajo y representaría una disminución muy grande del Odds con el aumento de cada punto en el hematocrito.

Por otra parte, en contraste con los anteriores hallazgos, en un estudio reciente que incluyó 114 niños con dengue severo, no se documentó una

[49] LUM LC, Op. Cit. 629-631.
[50] SHIVBALAN S, ANANDNATHAN K, BALASUBRAMANIAN S, DATTA M, AMALRAJ E. Predictors of spontaneous bleeding in Dengue. Indian J Pediatr 2004; 71(1):33-6.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

asociación estadísticamente significativa entre el recuento de plaquetas y la aparición de sangrado espontáneo[51]. Como hallazgo interesante, en el mismo trabajo se evidenció una asociación negativa entre el valor del hematocrito al ingresar a la institución y la presencia de hemorragias mayores, en otras palabras, un hematocrito bajo se mostró como un factor de riesgo para estas complicaciones (Cuadro 1).

En relación con los parámetros de la coagulación, como se mencionó anteriormente, se ha documentado una asociación entre alteraciones en las proteínas anticoagulantes y la aparición de hemorragias espontáneas en niños con dengue[52]. Las pruebas de laboratorio más comúnmente empleadas y disponibles en nuestro medio para medir estas alteraciones: el tiempo de protrombina y especialmente el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), también se han visto alteradas en pacientes con estas complicaciones[53].

Sin embargo, estos cambios han sido menores y sólo en un estudio se propuso un valor para el TPT (>30 segundos) como predictor de sangrado[54], valor que podría considerarse normal en otros escenarios y que, al no mostrarse en relación con un control normal, carecería de validez externa y por tanto de utilidad en nuestro medio.

Como se puede observar, los trabajos realizados en el tema han mostrado información contradictoria y en algunos casos incompleta. Estos vacíos sumados a que los estudios mencionados se han limitado a la población pediátrica, cuyo riesgo de sangrado difiere del de los adultos[55], hacen necesario evaluar estos parámetros de laboratorio y determinar su utilidad

[51] LUM, Op. Cit. p. 629-631.
[52] SIQUEIRA, Op. Cit. p.48 – 53.
[53] WILL, BA. Op. Cit. p.. 277-285.
[54] CHUA, MN. Op. Cit. P. 141-143.
[55] DIETZ V, GUBLER DJ, ORTIZ S, KUNO G, CASTA-VELEZ A, SATHER GE, et al. The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. P R Health Sci J. 1996 Sep;15(3):201-10..

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

como predictores de sangrado espontáneo, con un número adecuado de pacientes en edades que representen a la de población afectada por el virus del dengue.

De otro lado, la utilidad de las manifestaciones clínicas como predictores de sangrado en dengue ha sido aún menos evaluada[56] . En la literatura, sólo se encuentra un estudio realizado en niños de India, donde se observó que en los pacientes con hemorragias espontáneas son más frecuentes manifestaciones clínicas como el dolor y la distensión abdominal, la presión de pulso disminuida y la sensibilidad hepática, así como las alteraciones de laboratorio: hemoconcentración y elevación de los niveles séricos de alanino-amino transferasa (ALT) (Cuadro 1). El análisis multivariado de estas asociaciones evidenció que, junto con los bajos recuentos de plaquetas, la elevación de los niveles de ALT y la disminución presión de pulso, podrían ser variables importantes en la predicción de estas complicaciones[57].

Debe mencionarse también que la prueba de torniquete, un hallazgo clínico de fácil evaluación, considerado signo de fragilidad capilar y trombocitopenia[58], no ha sido evaluada prospectivamente como un predictor de sangrado espontáneo, en cambio, los estudios se han dirigido a estimar su valor en el diagnóstico de dengue[59]. Consecuentemente, además del recuento de plaquetas y de las pruebas de coagulación, es necesario explorar otras potenciales herramientas clínicas que puedan ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

[56] SHIVBALAN S., Op. Cit. p. 33-36.
[57] Ibid. p. 33-36.
[58] CAO XT., Op. Cit. p. 125-132.
[59] DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006; 26:22-30

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2.3. POBLACIÓN EN LA QUE SE APLICARÍAN LOS PREDICTORES

El síndrome febril agudo (SFA) es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de urgencias en nuestro medio[60]. Los médicos que manejan estos trastornos emplean los términos "fiebre sin otra especificación" (63%), "virosis" o "enfermedad viral no especificada" (31%) y "dengue" (6%), como diagnósticos para los casos febriles cuya etiología no es esclarecida en la evaluación inicial[61].

Las dificultades para establecer un diagnóstico etiológico temprano en la población con SFA y la necesidad de tomar decisiones rápidas para el manejo de estos pacientes, hacen deseable el desarrollo de predictores de sangrado aplicables en los individuos febriles que se ubiquen dentro de la inespecífica definición clínica de caso sospechoso de dengue, formulada por la OMS[62]. De acuerdo a estudios previos realizados en nuestra región, más de la mitad de los pacientes en realidad no tiene dengue (50,2%), aún cuando cumplen los criterios de dicha definición[63].

Esto también ocurre en diversas regiones del mundo donde el dengue es endémico. Así por ejemplo, en el Sudeste Asiático, el dengue es seguido por el virus de la influenza, ocupando los primeros lugares como agentes causales de SFA indeterminado, con frecuencias de 35,3% y 26,5%, respectivamente[64]. En la región del presente estudio, también se ha sugerido, sin evidencia de laboratorio pero con criterios clínicos y epidemiológicos, que el virus influenza podría ser el segundo agente causal

[60] Ibid. p. 22-30.
[61] MARTINEZ-VEGA, Op. Cit. p. 1153-1160.
[62] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Op. Cit. 14-15.
[63] MARTÍNEZ RA, DÍAZ FA, VILLAR LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. Biomédica 2005; 25: 412-6.
[64] SILARUG N, FOY HM, KUPRADINON S, ROJANASUPHOT S, NISALAK A, PONGSUWANT Y. Epidemic of fever of unknown origin in rural Thailand, caused by influenza A (H1N1) and dengue fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990; 21: 61-7.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

de SFA de origen inaparente después del dengue[65]. Además, según lo observado en otras áreas tropicales[66], se especula que agentes como las rickettsias, leptospira y virus de diferentes familias, también podrían tener un papel etiológico en nuestro medio.

De esta manera, aunque la población de estudio cumple los criterios para una definición de caso sospechoso de dengue, estará conformada por pacientes con SFA de diversa etiología. Con estas consideraciones, se estableció que la población "blanco" incluye pacientes con SFA de origen inaparente de las regiones urbanas de países tropicales y subtropicales con condiciones epidemiológicas similares, como las de los países de América Central y del Sur y aquellos del Sudeste de Asia, donde el dengue y otros patógenos comunes son endémicos.

[65] DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006; 26:22-30.
[66] LEELARASAMEE A, CHUPAPRAWAN C, CHENCHITTIKUL M, UDOMPANTHURAT S. Etiologies of acute undifferentiated febrile illness in Thailand. J Med Assoc Thai 2004; 87: 464–72.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

3. HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS NULA

En los cuatro primeros días de enfermedad, el resultado de la prueba de torniquete, los tiempos de coagulación y el recuento de plaquetas no están asociados al riesgo de sangrado espontáneo en pacientes con SFA compatible con dengue.

3.2 HIPÓTESIS ALTERNA

En pacientes con SFA compatible con dengue, un resultado positivo en la prueba de torniquete, los tiempos de coagulación prolongados o los bajos recuentos de plaquetas, detectados en los primeros cuatro días de enfermedad, están asociados a un mayor riesgo de presentar sangrado espontáneo.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes mayores de 5 años con síndrome febril agudo (SFA) compatible con dengue, del área metropolitana de Bucaramanga, la prueba de torniquete, los tiempos de coagulación o el recuento de plaquetas, son útiles para predecir el sangrado espontáneo?

Dimensión temporal: Abril de 2003 a Marzo de 2007

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles hallazgos tempranos del examen físico y de las pruebas de laboratorio pueden predecir el sangrado espontáneo en pacientes mayores de cinco años con SFA, en un área endémica de dengue.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir la incidencia de manifestaciones hemorrágicas en pacientes con SFA compatible con dengue en Bucaramanga.

- Estimar la utilidad de la prueba de torniquete, el recuento de plaquetas y los tiempos de coagulación para predecir la aparición de hemorragias espontáneas.

- Evaluar la asociación entre las manifestaciones clínicas referidas por el paciente o identificadas durante el examen físico, diferentes a la prueba de torniquete, y el riesgo de sangrado en la población de estudio.

- Proponer modelos de predicción para las complicaciones hemorrágicas, basados en las manifestaciones detectadas en los primeros días de un SFA compatible con dengue, proveniente de áreas endémicas de esta arbovirosis.

- Formular una escala de predicción que facilite la estimación del riesgo de sangrado espontáneo en la población mencionada.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

6. METODOLOGÍA

6.1. SELECCIÓN DEL DISEÑO

Como se ha sugerido, a pesar de la importancia del tema, la mayoría de la información disponible sobre las variables asociadas al sangrado espontáneo ha sido obtenida por medio de estudios de corte transversal, de casos y controles y de cohorte retrospectiva. Por lo anterior, en estos trabajos se han presentado problemas para garantizar una búsqueda sistemática de la información y para establecer la relación temporal entre las variables dependientes e independientes.

Con el fin de validar los resultados obtenidos en los estudios previos y con el objetivo de estimar el valor pronóstico de los hallazgos tempranos del SFA compatible con dengue, se hace necesario el seguimiento prospectivo de pacientes que no hubiesen desarrollado complicaciones hemorrágicas en el momento del ingreso al estudio. Consecuentemente, para el presente trabajo se escogió el diseño de cohorte prospectiva.

Se empleó información clínica de pacientes evaluados en los proyectos "Identificación de marcadores tempranos de severidad en dengue" (Proyecto 1) y "Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización" (Proyecto 2), cofinanciados por COLCIENCIAS y la UIS. La población en ambos estudios fue similar y la información clínica y de laboratorio se recolectó con la misma metodología.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

6.2. POBLACIÓN

La población de estudio estuvo constituida por pacientes mayores de 5 años con SFA de origen inaparente compatible con dengue[67], de menos de 96 horas de evolución, residentes en el área metropolitana de Bucaramanga, Colombia. Consecuentemente, se estableció como criterios de inclusión, 1) fiebre alta de inicio reciente, referida por el paciente o su acudiente (documentada o no por el médico); y, 2) la presencia de al menos dos de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, artralgias, mialgias, exantema o leucopenia.

Estos hallazgos se consideran parte de la definición de caso sospechoso de la OMS y han mostrado una alta frecuencia en los pacientes con dengue[68]. Adicionalmente, todos los pacientes aceptaron voluntariamente su participación en el estudio y dejaron constancia de ello mediante la firma de un documento de consentimiento informado.

Para el presente trabajo, se excluyeron los pacientes que al ingreso presentaban una o más de las siguientes características:

- Presencia del desenlace (ver definición de variables).

- Trombocitopenia profunda (<50.000 plaquetas/µL).

- Enfermedades concomitantes como diabetes, cáncer, SIDA, enfermedades del colágeno, insuficiencia renal y falla cardiaca congestiva.

- Ingesta crónica o reciente de corticoides o anticoagulantes.

[67] ORBANIZACIÓN PANAMERICANA DELA SALUD. Op. Cit. p. 14-15.
[68] DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006; 26:22-30.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

No se incluyeron pacientes con trombocitopenia profunda pues este estado suele presentarse tardíamente en el dengue, lo que sugeriría que el paciente tiene un tiempo de evolución mayor al estimado por las horas de fiebre. De otro lado, aun cuando la cronología de los síntomas fuese correcta, este nivel de plaquetas se asocia a una alta frecuencia de complicaciones (incluyendo hemorrágicas) y se considera un criterio de severidad suficiente para hospitalizar a un paciente[69]. Por esta razón, con un recuento de plaquetas tan bajo no existiría una incertidumbre que justificara la búsqueda de otros predictores de severidad.

6.3. CAPTACIÓN, EVALUACIÓN BASAL Y SEGUIMIENTO

En el Proyecto 1, los pacientes se captaron a partir de los casos de SFA que consultan a los servicios de urgencias y consulta oportuna de la Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL) y la red de centros del Instituto de Salud de Bucaramanga (ISABU). Inicialmente, los pacientes eran contactados telefónicamente después de la consulta inicial y, si aceptaban, eran visitados y evaluados en su domicilio.

Posteriormente, en el Proyecto 2, los pacientes se reclutaron en la FOSCAL y en la Clínica Santa Teresa. En este caso, se contó con un médico en cada institución, quien fue el encargado de realizar la consulta inicial, ofrecer al paciente la participación en el estudio y, cuando aceptaban, la evaluación basal y el seguimiento clínico.

En todos los casos, durante la primera valoración, se registraron las manifestaciones clínicas y hallazgos al examen físico, incluyendo una prueba de torniquete realizada según las indicaciones de la OMS[70]. La información

[69] DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, MARTÍNEZ-VEGA RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. Rev Méd Chile 2006; 134: 167-173.
[70] World Health Organization. Guidelines for treatment of Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever in small hospitals. New Delhi 1999.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

se recolectó de forma sistemática por un médico y se consignó en un formato estandarizado. Además, al paciente se le tomó una muestra de sangre para la realización de un hemograma y las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT). A partir de esta muestra también se extrajo suero para el estudio serológico y virológico del paciente.

El seguimiento consistió en valoraciones médicas diarias desde el ingreso hasta al menos el sexto día de enfermedad. El seguimiento se extendió más allá del sexto día cuando se presentó algún signo de complicación como hipotensión (incluyendo la ortostática), vómito persistente (3 o más veces al día), alteraciones de la conciencia o sangrado espontáneo. El registro de la información de seguimiento se realizó en un formato independiente del empleado en la evaluación basal.

Se ha estimado que esta estrategia de seguimiento (al menos hasta el sexto día), tiene una sensibilidad superior a 95% para la detección de casos nuevos de sangrado en pacientes con SFA tipo dengue. Lo anterior basado en el análisis de pacientes evaluados más allá del séptimo día[71]. En cada evaluación se preguntó sistemáticamente la aparición de sangrado espontáneo por mucosas (nariz o encías), tracto gastrointestinal (en el vómito o en la deposición) y genito-urinario (hematuria, metrorragia, menorragia) y mediante examen físico se determinó si el paciente desarrolla púrpura (hemorragia cutánea en más del 50% de la superficie corporal). Los profesionales encargados de la recolección de la información fueron entrenados con anterioridad en la medición y registro de las manifestaciones clínicas, así como en el manejo de las muestras.

[71] Diaz-Quijano FA, Martinez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Momentos críticos para la evaluación de pacientes con síndrome febril agudo en un área endémica de dengue. Rev Med Chile; sometido.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

En el primer proyecto, el seguimiento se realizó en el domicilio del paciente. En el último proyecto, los pacientes fueron citados diariamente a los centros de captación y cuando un paciente no asistía, independientemente de la causa, se contactaba telefónicamente y se le ofrecía el seguimiento domiciliario. Cuando un paciente requirió hospitalización, el seguimiento continuó en la institución correspondiente. Después del séptimo día de enfermedad se tomó una segunda muestra de suero (de la convalecencia) para realizar una nueva medición de anticuerpos.

6.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES

En este estudio el desenlace fue la aparición de sangrado espontáneo en cualquiera de las siguientes presentaciones: gingivorragia, epitaxis, hematemesis, melenas, rectorragia, hematuria, metrorragia, menorragia o púrpura, definida esta última como hemorragia cutánea (petequias o equimosis) en más del 50% de la superficie corporal (Anexo A).

Como principales variables independientes se consideraron la prueba de torniquete, el recuento de plaquetas, el hematocrito y las pruebas de coagulación (TP y TPT) en relación con sus controles, medidos durante la evaluación inicial (Anexo B). Adicionalmente, se evaluaron otras manifestaciones que son frecuentes en el dengue, algunas de las cuales se han considerado indicadores de severidad en pacientes hospitalizados[72]. Estas manifestaciones fueron: exantema, dolor abdominal, vómito, diarrea, presión arterial diastólica, presión de pulso, deshidratación, temperatura axilar, manifestaciones hemorrágicas cutáneas menores (petequias y hematomas) y el recuento de leucocitos.

[72] DIAZ-QUIJANO FA, MARTINEZ-VEGA RA, VILLAR-CENTENO LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 529-32.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

La infección por dengue se evaluó inicialmente como variable independiente, sin embargo, su posterior manejo en el análisis fue diferente (ver análisis). Las variables de edad, sexo, tiempo de evolución de los síntomas y medicamentos empleados antes del ingreso, fueron evaluadas y tenidas en cuenta como potenciales confusoras (Anexo C).

6.5. INFECCIÓN POR DENGUE

La infección por dengue se estudió mediante determinación de los niveles de IgM en muestras pareadas. Para tal fin, se ha utilizado un sistema de ensayo de captura (MAC-ELISA). Las muestras de suero fueron diluidas hasta una relación de 1:40 y se evaluaron con un antígeno tetravalente de dengue (CDC, Puerto Rico). La prueba se consideró positiva cuando el valor de absorbancia es de al menos el doble de la media de los controles negativos[73].

Adicionalmente, se intentó el aislamiento viral en cultivo de células de mosquito *Aedes albopictus* (clon C6/36) empleando las muestras de fase aguda que permanecen almacenadas a –70°C hasta el momento del cultivo. En el primer proyecto, estas pruebas se realizaron en el laboratorio de virología del Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales de la Universidad Industrial de Santander (CINTROP-UIS). En el segundo, se efectuaron en el laboratorio de virología de la Universidad del Valle.

Se consideraron casos de dengue aquellos en los que se evidenció una seroconversión (IgM aguda negativa e IgM convaleciente positiva), una cuadriplicación de los títulos de IgM o un aislamiento viral positivo. Cuando la prueba de IgM específica contra dengue en la convalecencia fue negativa, se estableció que el SFA tenía otra etiología (SFA no dengue). Cuando no se

[73] Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Ocazionez RE, Villar-Centeno LA. Evaluación de la prueba de IgM en suero agudo para el diagnóstico del dengue en un área endémica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24:90-2.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

logró aislar el virus y no se pudo obtener una segunda muestra suero para documentar la seroconversión o el aumento de anticuerpos, se consideró que el diagnóstico era indefinido[74].

Tanto el aislamiento viral como el aumento de los niveles de IgM en pruebas pareadas, se consideran criterios de confirmación de la enfermedad. Sin embargo, la sensibilidad de las pruebas depende del momento en el que se tome la muestra. Por ejemplo, en muestras de fase aguda (entre 48 y 96 horas de enfermedad), se espera una sensibilidad del aislamiento de 26,4% de acuerdo con experiencias previas[75]. En el caso de la IgM, para obtener una sensibilidad superior a 95%, la muestra debe tomarse después del sexto día [76]. Por esta razón, el protocolo del este estudio contempla la toma de la muestra después del séptimo día de enfermedad.

6.6. PRUEBA PILOTO

En los primeros tres meses de la captación de pacientes se revisaron y estandarizaron las técnicas de recolección de la información. Como resultado de este periodo, se elaboraron los manuales para la entrevista, el examen físico y las pruebas de laboratorio. Además, se hicieron modificaciones a los formatos de recolección de la información, entre estas, la inclusión de variables como el estado de hidratación, el exantema, síntomas respiratorios y gastrointestinales.

Por lo expuesto, para el cumplimiento de los objetivos del presente estudio, no se incluyeron en el análisis el grupo de pacientes que se captó en el periodo señalado. Sin embargo, dado que en la literatura existe muy poca información para el cálculo de tamaños de muestras para evaluar variables como la prueba del torniquete, la presión arterial y el hematocrito, se realizó

[74] Ibid. p. 90-92.
[75] Ibid. p. 90-92.
[76] GUZMÁN MG, KOURÍ G. Dengue diagnosis, advances and challenges. Int J Infect Dis 2004; 8: 69-80.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

un análisis independiente con este pequeño grupo de pacientes orientado a determinar:

- La incidencia de sangrado espontáneo en pacientes con SFA tipo dengue captados en los primeros días de enfermedad, sin hemorragias espontáneas previas al ingreso.

- La frecuencia de prueba de torniquete positiva en la población que desarrollaría hemorragias espontáneas y en quienes no desarrollarían este desenlace.

- Los valores de presión arterial y hematocrito (promedios y desviaciones estándar), de acuerdo al desarrollo del evento.

La información tomada de esta prueba piloto para el cálculo del tamaño de muestra se ilustra en el Cuadro 2[77].

6.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró como desenlace el sangrado espontáneo en cualquiera de sus presentaciones y como variables independientes: el conteo de plaquetas, las pruebas de coagulación, TP y TPT, la prueba de torniquete, el hematocrito y la presión arterial diastólica. Se tomó el mayor tamaño requerido para evaluar todas las variables mencionadas con un error alfa de 5% y un poder de al menos 80%, esperando una incidencia de sangrado espontáneo de 29,4% y por tanto una razón de no-evento/evento de 2,4[78] .

[77] DIAZ-QUIJANO FA, MARTINEZ-VEGA RA, VILLAR-CENTENO LA. Predictores de sangrado espontáneo in pacientes con Síndrome Febril agudo de un área endémica de dengue. Datos no publicados (Prueba piloto).
[78] Ibid.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Con estos supuestos, la asociación que requería un mayor número de individuos para su evaluación es aquella entre la prueba de torniquete y la aparición de sangrado espontáneo (Cuadro 2). En total, se necesitarían para el análisis 623 pacientes. Con este tamaño de muestra era posible evaluar, con un poder superior al 96%, las demás variables independientes mencionadas y otras como el dolor abdominal y la infección por dengue (Cuadro 2). Para otras variables como el exantema y los síntomas gastrointestinales (que también se evaluaron en este estudio), no existía en la literatura información suficiente para el cálculo de tamaño de la muestra.

Esperando que hasta un 15% de la población evaluada inicialmente no terminara su seguimiento o no tuviera la información de todas las variables independientes, se propuso la captación de 733 pacientes. Los participantes fueron reclutados en los centros de captación mencionados anteriormente de forma secuencial sin seguir un diseño de muestreo.

Cuadro 2. Muestra: parámetros, cálculo y poder con el tamaño estimado.

VARIABLE*	SANGRADO	SIN SANGRADO	(REF.) †	N ‡	PODER §
Hematocrito	43,19 ± 4,82	44,77 ± 4,48	(40)	340	96,74
PLT $X10^3/\mu L$	190,3 ± 77,8	146 ± 51,1	(40)	99	100
TP– Media (M)	15,63 ± 0,62	14,97 ± 0,79	(40)	41	100
TPT	33,99 ± 1,27	32,2 ± 2,42	(40)	34	100
PAD	65,6 ± 12,82	71,64 ± 9,79	(40)	150	99,99
P. Torniquete (+)	13	23	(40)	623	80,18
Dolor Abdominal	32	17	(8)	330	97,39
Dengue	79	58	(40)	211	99,94

** De cada variable se muestra la información empleada para los cálculos. De las variables continuas se muestra las media ± las desviaciones estándar; y, de las categóricas los porcentajes.*
† Referencia de la que se obtuvo la información de cada variable.
‡ Tamaño de la muestra con una razón no eventos/eventos = 2,4; poder = 0,8; aceptando una probabilidad de error alfa de 0,05.
§ Poder con 623 pacientes, aceptando un error alfa= 0,05.
n=733 si las pérdidas son de 15%.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

6.8. EVALUACIÓN DE POSIBLES SESGOS

6.8.1 Sesgos de selección . Aunque el muestreo en ambos proyectos no es probabilístico, se reclutaron a todos los pacientes que se pudieron contactar, siempre y cuando, cumplieran con los criterios de inclusión y no presentaran los de exclusión. Por esta razón, consideramos que no hubo diferencias importantes entre los pacientes que se captaron y los que no. Además, la opción de la evaluación en el domicilio disminuyó las pérdidas (diferenciales y no diferenciales) durante el seguimiento.

Un aspecto que requería especial atención era el hecho de que se iba a incluir pacientes de dos cohortes evaluadas en momentos diferentes. En el segundo proyecto se hicieron cambios en las estrategias de reclutamiento que podrían haber influido en la participación de los pacientes. Sin embargo, no hay razón para esperar que los cambios hayan influido de manera diferencial en los pacientes que desarrollan el desenlace comparados con los que no. A pesar de esto último, como se menciona más adelante, la estrategia de captación (y por tanto el proyecto) se tuvo en cuenta en el análisis multivariado.

6.8.2 Sesgos de información. Durante los dos estudios se ha llevó a cabo una estrategia similar de seguimiento, pues en ambos se estableció un algoritmo orientado a identificar los signos de DH con la mayor sensibilidad posible. Además, en lo que concierne a la evaluación del desenlace, el cuestionario y su forma de aplicación se mantuvieron en los dos proyectos.

El hecho de aplicar el algoritmo de igual manera en todos los pacientes, independientemente de los hallazgos de la evaluación inicial, ayudaría a evitar sesgos de información introducidos por el personal encargado de la recolección de los datos. Cabe agregar que estos funcionarios son profesionales que fueron entrenados, por lo menos durante un mes, para

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

estandarizar los procedimientos de entrevista, evaluación física y de toma y manejo de muestras.

Pese a lo expuesto y ante la posibilidad de un sesgo diferencial, la estrategia de captación se tuvo en cuenta como variable para el ajuste en los modelos multivariados. Para este efecto, se denominó a esta variable "captación en consultorios", la cual se refiere al segundo proyecto.

6.8.3 Sesgos de confusión. Mediante la estrategia de restricción se buscó controlar la distorsión que podrían introducir variables que se relacionen con los hallazgos iniciales y de forma simultánea con la probabilidad de desarrollar el evento. De esta manera, se evitó la confusión que introducirían variables como la trombocitopenia profunda, enfermedades concomitantes (diabetes, SIDA, etc), ingesta de corticoides o anticoagulantes y condiciones clínicas relacionadas con la infancia (pues se excluyeron los menores de 5 años).

De otro lado, tratándose de enfermedades infecciosas agudas, las manifestaciones cambian rápidamente y el tiempo de evolución de los síntomas es una variable que estaría relacionada tanto con los hallazgos clínicos iniciales como con el riesgo de de complicaciones. Por lo anterior, esta variable se midió como el número de horas, desde el inicio de la fiebre hasta el momento de la evaluación basal, y se incluyó en todos los modelos de regresión.

Asimismo, las variables de género y edad también fueron incluidas en los modelos dado que son determinantes de los cambios hematológicos en dengue[79]; podrían estar relacionados con el riesgo de sangrado[80]; y son críticas para establecer inferencias. Adicionalmente, se evaluó si el uso

[79] DIAZ-QUIJANO FA, MARTINEZ-VEGA RA, VILLAR-CENTENO LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 529-32.
[80] GARCIA RIVERA, Op. Cit. p. 362-368.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

previo de aspirina, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o de dipirona, se asociaba con el desenlace o con alguna de las variables independientes, criterio con el cual también se incluirían en el análisis multivariado.

6.9. ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Toda la información, registrada en los formatos estandarizados, fue almacenada en una base de datos de Access 2003 practicando dos digitaciones independientes, las cuales fueron comparadas con la opción *Validate* del programa EpiInfo y las discordancias fueron resueltas consultando los formatos originales. Para el análisis de datos se empleó el programa STATA, versión 9.2 (Stata Corp), así como las herramientas estadísticas y gráficas de Excel (Microsoft Office Word 2003).

Inicialmente, se describieron las características de la población estudiada, mostrando los hallazgos de la evaluación basal y la incidencia de hemorragias espontáneas. Las variables categóricas fueron presentadas en la forma de números y porcentajes, y las continuas como medias con sus desviaciones estándar (± DE). Posteriormente, en un análisis bivariado se estimaron las asociaciones entre cada una de las variables independientes y la aparición de hemorragias espontáneas empleando la prueba de Chi cuadrado (Chi^2) para las variables categóricas, y la prueba *t* de *Student* para las variables continuas (Hematocrito, recuento de plaquetas, TP y TPT).

Si bien, la infección por dengue se evaluó inicialmente como variable independiente para determinar la frecuencia del sangrado atribuible al dengue en una población con SFA de un área endémica, esta variable no fue considerada en los modelos multivariados pues el objetivo del estudio fue la predicción basada sólo en las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio simples. Sin embargo, como se describe más adelante, el estado de infección por dengue fue tenido en cuenta para evaluar la aplicabilidad de

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

las escalas predictivas considerando diferentes prevalencias de esta arbovirosis.

A las variables continuas con p≤0,2 se les evaluó la linealidad en relación con el riesgo de sangrado. De esta forma, antes del análisis multivariado, se estableció cual era la forma funcional de la variable que mejor predecía el evento. Entonces, de requerirse, se expresó en forma dicotómica, ordinal o se mantuvo como continua.

6.9.1. Búsqueda del modelo predictivo. A continuación, se realizó un análisis de regresión binomial, partiendo de un modelo que contenía las variables de edad, sexo, tiempo de evolución de síntomas al ingreso, estrategia de captación y medicamentos. Así, empleando una metodología *Stepwise Forward* manual, se probó la inclusión de cada una de las variables clínicas y de laboratorio, empezando con la que tenía el menor valor de p, hasta evaluar todas aquellas que presentaban una p≤0,20 en el bivariado. En cada paso, la variable correspondiente se mantuvo en el modelo si exhibía una p≤0,15 y fue retirada si al incluir otra variable, la p de la primera superaba el valor 0,2 (pe=0,15; pr=0,2).

La bondad de ajuste se evaluó con las pruebas de Tiasis y Hosmer-Lemeshow. Dado que esta última no hace parte de las opciones para la regresión binomial en STATA, se procedió de la siguiente manera: se determinaron los valores predichos con el comando “predict”, generando una variable “Z”. Esta fue incluida en el modelo para realizar la prueba de Tiasis, teniendo en cuenta el valor de p de la misma. Posteriormente, se generó otra variable “ZQ”, formando deciles de la variable Z. En tres individuos cuyos valores de Z superaban la unidad, este valor se aproximó a 1. Luego se colapsó la base por ZQ, sumando los valores de Z y los casos de sangrado espontáneo. Con los valores predichos y observados en cada decil se calculó

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

un de Chi^2. Con un valor de $p \geq 0,10$, se consideró que no habían diferencias importantes entre los valores predichos y los observados.

Se escogió la regresión binomial, en lugar de un modelo de Cox, debido a que el interés primordial era el de estimar el riesgo de hemorragias, en lugar de su velocidad de ocurrencia, ya que el primero tiene implicaciones pronósticas de tipo individual (contrario a las tasas). En otras palabras, el fin era identificar individuos a riesgo de complicarse y no saber quien se complica más pronto (aunque ambas cosas estén relacionadas). Además, los parámetros del modelo binomial, los riesgos relativos (RR), son más fáciles de entender que las tasas relativas del modelo de Cox.

Por otra parte, dado que el seguimiento era activo y el tiempo del mismo era corto, lo más probable era que las pérdidas fueran muy pocas o ninguna. En ese caso, todos los pacientes que no desarrollaran complicaciones tendrían el mismo tiempo de seguimiento y, en consecuencia, el análisis de Cox generaría resultados similares a los obtenidos con la regresión binomial.

6.9.2. Formulación de una escala pronóstica. Luego de realizar el análisis multivariado y con el fin de generar una escala práctica, a cada uno de los predictores independientes se le asignó una puntuación, considerando los valores de los coeficientes de regresión[81]. Para cada variable, el puntaje fue adjudicado a la condición que representaba más riesgo. Por tanto, se asignó un valor a la presencia o ausencia de una manifestación, dependiendo de si se asociaba con el desenlace de forma positiva o negativa, respectivamente.

Entonces, para cada paciente se calculó una puntuación de riesgo para sangrado espontáneo, basado en la suma de los valores alcanzados de acuerdo a la presencia o ausencia de cada uno de los predictores,

[81] RASSI A JR, RASSI A, LITTLE WC, XAVIER SS, RASSI SG, RASSI AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 2006; 255: 799 - 808.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

generando así una nueva variable numérica. La utilidad de esta última para predecir el desenlace fue determinada mediante la elaboración de una curva operador receptor (ROC). De esta forma se obtuvo las características operativas de cada uno de los puntos de corte, basados en los valores posibles en la puntuación.

Se contempló la alternativa de una escala basada únicamente en las variables clínicas que fueron predíctoras independientes en el mismo modelo, es decir, sin tener en cuenta las variables de hemograma o pruebas de coagulación que pudieran contribuir al diagnóstico. Esta escala se comparó con la inicial y se determinó si existían diferencias estadísticamente significativas en las áreas bajo las ROC.

Considerando la mejor escala, se establecieron grupos de riesgo para desarrollar sangrado espontáneo. En este sentido, se pretendía identificar un grupo de riesgo bajo, cuya probabilidad del evento fuese menor del 5%; otro grupo con riesgo alto, tomando como punto de corte la puntuación mas baja que definía una probabilidad mayor de 50% de presentar el evento; y dos grupos con riesgos intermedios. Para las categorías formadas se elaboraron curvas de Kaplan-Meier con el fin de ilustrar la distribución del riesgo y la evolución del mismo durante el seguimiento, de acuerdo a esta clasificación.

En un modelo binomial, se evaluó la clasificación de las categorías de riesgo incluyéndola como variable ordinal. Este análisis se realizó en el conjunto de todos los pacientes y se repitió, de forma independiente, en el subgrupo de individuos con infección por dengue confirmada y en aquel compuesto únicamente por pacientes con SFA de otra etiología (IgM negativa en la convalecencia). Lo anterior con el fin de apreciar como la prevalencia del dengue podría afectar la utilidad de esta clasificación para discriminar el riesgo.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

7. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:

Como se mencionó anteriormente, este estudio se anidó en dos proyectos cofinanciados por COLCIENCIAS y la UIS: “Identificación de marcadores tempranos de severidad en dengue” y “Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización”. En ambos, el director de la tesis fue el investigador principal.

El estudiante de maestría que desarrolló esta tesis trabajó en el primer proyecto como médico auxiliar de investigación en el proceso de recolección de la información, así como, en el análisis y publicación de algunos sub-estudios anidados en el mismo. En el segundo proyecto, este estudiante cumplió labores de: 1) entrenamiento del personal encargado de recolectar la información; y, 2) coordinación de los procesos de captación y seguimiento de pacientes.

En cuanto al presupuesto, se estimó que el costo de este estudio pudo ser de 380.217.240 pesos (Anexo D), si se hubiese desarrollado de forma independiente y con la única finalidad de responder a los objetivos de esta tesis. Sin embargo, al anidarse en dos proyectos que ya contaban con financiamiento, la ejecución del trabajo de grado se pudo desarrollar sin la necesidad de buscar recursos económicos adicionales a los ya obtenidos.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos de los proyectos en los cuales se anidó esta tesis, fueron evaluados y aprobados por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander. El presente estudio fue de carácter observacional, sin intervención en pacientes, por lo que el riesgo para los pacientes incluidos fue sólo el derivado de la toma de muestras de sangre. De acuerdo al artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud el estudio se clasifica como "Investigación de riesgo mínimo".

Como se mencionó anteriormente, cada paciente firmó un consentimiento informado. En éste se especificó la confidencialidad de la información, los riesgos, los beneficios y los derechos del paciente. En pacientes menores de 18 años, se solicitó también el consentimiento a uno de sus padres. Dado que la presente tesis se desarrolló sin realizar otros procedimientos a los pacientes, diferentes a los contemplados en los consentimientos informados de los proyectos aprobados, se solicitó autorización al comité de ética para utilizar la información recolectada en las dos cohortes sin adicionar otro documento de consentimiento informado. En los anexos se encuentran los formatos de consentimientos informados de los dos proyectos y la carta de aprobación del comité de ética (Anexos E y F).

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

9. RESULTADOS

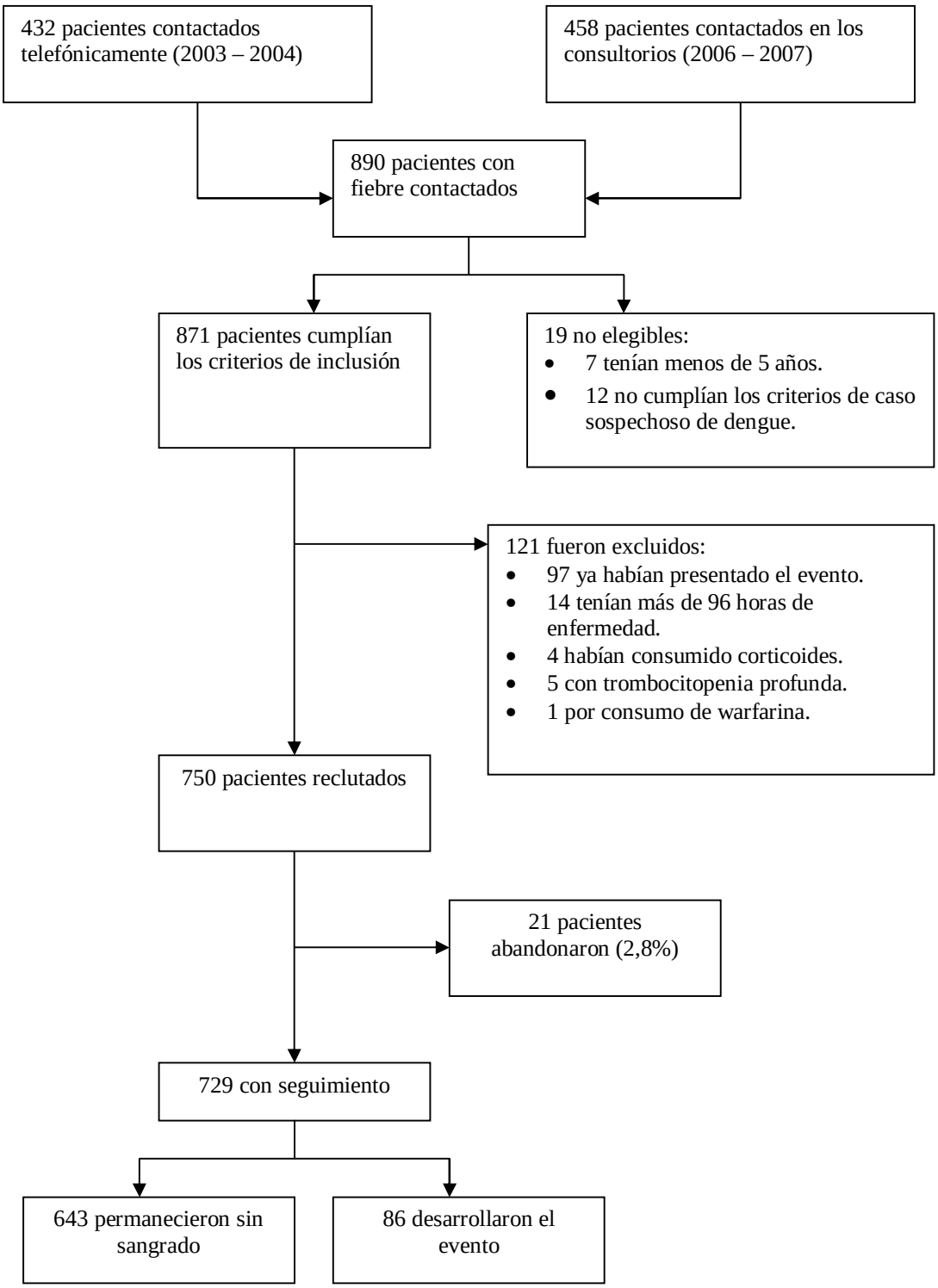
Durante el periodo del estudio, se obtuvo información de 890 pacientes que habían presentado fiebre sin causa aparente de inicio reciente. De los cuales, 432 fueron captados entre el 16 de julio de 2003 y el 18 de diciembre de 2004 (primer proyecto); y, 458 entre el 27 de febrero de 2006 y el 23 de marzo de 2007. Durante el año 2005 no hubo captación de pacientes. Del total, 140 pacientes no cumplían los criterios de inclusión o presentaban algún criterio de exclusión (Figura 1)

De esta forma, se captaron 750 pacientes con SFA sospechoso de dengue. El seguimiento no se pudo realizar en 21 de estos individuos (pérdidas: 2,8%) por lo que sólo se conoce el desenlace en 729 pacientes. De estos últimos, en 8 pacientes falta al menos uno de los datos clínicos evaluados (sobre algún síntoma o signo). Los hallazgos del hemograma estuvieron disponibles en 690 pacientes y las pruebas de coagulación se realizaron en 607 pacientes. La realización de estas pruebas estuvo limitada por dificultades en la toma y transporte de las muestras; y, en el caso de las pruebas de coagulación, también por la disponibilidad de reactivos. Las características clínicas y de laboratorio, evidenciadas en la evaluación basal de los pacientes, se muestran en detalle en el Cuadro 3.

Se evaluó el estado de infección por dengue en 580 pacientes, confirmándose esta arbovirosis en 199 de ellos y descartándose en 381. En la cohorte estudiada se estimó una incidencia de sangrado espontáneo de 11,8% (86/729) y esta incidencia no fue significativamente diferente entre los pacientes con dengue y aquellos sin dengue (15,08% contra 11,29%, respectivamente). Las formas más frecuentes de sangrado fueron la epistaxis y el sangrado genital (Cuadro 4).

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Figura 1. Proceso de captación de pacientes con SFA compatible con dengue.



PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Cuadro 3. Características de la cohorte con SFA compatible con dengue (n=729). Área metropolitana de Bucaramanga, 2003 – 2007

VARIABLES	NO (%)	VARIABLES CONTINUAS	MEDIA ± DESV. ESTAND.	RANGO
Captación en consultorio	357 (48,97)	Edad (años)	25,76 ± 15,93	5 – 85
Genero masculino	368 (50,48)	Horas de enfermedad	70, 24 ± 16,89	3 – 96
Cefalea	677 (92,87)	**Examen Físico**		
Dolor retroocular	441 (60,49)	Temperatura (n=727) *	36,5 ± 0,93	34 – 39,5
Mialgias	630/728 (86,54)	FR (n=728)	20,01 ± 4,24	8 – 40
Artralgias	488/727 (67,13)	FC (n=728)	81,68 ± 14,65	48 – 136
Hiporexia	624 (85,6)	PAS (n=728)	115,02 ± 14,09	84 – 200
Tos	420 (57,61)	PAD (n=728)	72,14 ± 9,8	47 – 128
Rinorrea	381 (52,26)	PAM	86,44 ± 10,27	63,3 – 140
Exantema	206 (28,26)	Presion de pulso	42,88 ±10,54	18 – 106
Vómito	204/725 (28,14)	**Pruebas de Laboratorio**		
Diarrea	224/725 (30,9)	Hb (n=717)	13,94 ± 1,45	9,1 – 18,4
Dolor abdominal	387/725 (53,38)	Hto (n=722)	41,72 ± 4,63	28,1 – 58,1
Examen Físico		Leucocitos (n=690)	4,63 ± 1,95	1,5 – 14,7
DHT	358 (49,1)	Plaquetas (n=691)	199,15 ± 65,03	53 - 449
Torniquete (+)	366 (50,21)			
Petequias	36 (4,94)	TP/control (n=609)	1,05 ± 0,1	0,85 – 1,68
Equimosis	5 (0,69)	TPT/control (n=607)	1 ± 0,12	0,67 – 1,49

** A pesar que la fiebre de instalación reciente, manifestada por el paciente, fue un criterio de inclusión en la cohorte, en el momento del examen físico la temperatura pudo haber disminuido y encontrarse dentro de valores normales o incluso por debajo de estos, por efecto del uso de antipiréticos o por el curso natural de la enfermedad. SFA: Síndrome febril agudo; DHT: Deshidratación; FR: Frecuencia respiratoria; FC: Frecuencia Cardiaca; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; PAM: Presión arterial media; Hb: Hemoglobina sérica; Hto: Hematocrito; TP/control: relación entre tiempo de protrombina y su control normal; TPT/control: relación entre el tiempo parcial de tromboplastina y su control normal.*

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Cuadro 4. Distribución de la presentación del sangrado espontáneo en pacientes con SFA compatible con dengue (n=86).

PRESENTACIÓN	NO (%)
Gingivorragia	11 (12,79)
Epistaxis	29 (33,72)
Hematemesis	4 (4,65)
Melenas	9 (10,47)
Rectorragia	10 (11,63)
Hematuria macroscópica	6 (6,98)
Sangrado genital	22 (38,6)
Purpura	0
Cualquier presentación *	86 (100)

** Algunos pacientes desarrollaron más de una forma de sangrado.*

9.1 ANÁLISIS BIVARIADO

Las características de género y tiempo de enfermedad al ingreso fueron similares entre los que desarrollaron el evento y los que no. Aunque tampoco fue estadísticamente significativo, el sangrado espontáneo fue más frecuente en los pacientes captados en consultorios (segundo proyecto) comparados con los contactados telefónicamente (Cuadro 5).

Aunque no hubo diferencias en los promedios de edad, la incidencia del evento presentó variaciones relacionadas con esta variable. De esta manera, al dividir la población en deciles, se observó un riesgo bajo en los primeros dos (poco más del 6% entre los 5 y los 11 años). En los siguientes grupos de edad se observó un incremento del riesgo con pico entre los 15 y 19 años, luego del cual se aprecian variaciones con una disminución del riesgo a 2,86% en el decil más alto (Figura 2).

Esta tendencia de aparición de sangrado espontáneo en los grupos de edad intermedios se observó también en los subtipos de hemorragia cuando se compararon sus frecuencias absolutas. Es decir, el sangrado de mucosas (epistaxis y gingivorragia), el gastrointestinal (hematemesis, melenas y

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

rectorragia), la hematuria y el sangrado genital, fueron menos frecuentes en los grupos de edad extremos (Figura 3).

Cuadro 5. Características asociadas al sangrado espontáneo. Análisis bivariado.C

Variable*	Sin Evento (n=643)	Eventos (n=86)	Valor p
Captación en consultorio	308 (47,9)	49 (56,98)	0,11
Género Masculino	326 (50,7)	42 (48,84)	0,75
Edad (años)	26,07 ± 16,36	23,42 ± 12,09	0,15
Tiempo de enfermedad (horas)	70,42 ± 16,72	68,83 ± 18,13	0,41
Manifestaciones clínicas			
Cefalea	594 (92,38)	83 (96,51)	0,16
Dolor retroocular	385 (59,88)	56 (65,12)	0,35
Mialgias	554 (86,16)	76/85 (89,41)	0,41
Artralgias	427/642 (66,51)	61/85 (71,76)	0,33
Hiporexia	549 (85,38)	75 (87,21)	0,65
Tos	376 (58,48)	44 (50,16)	0,20
Rinorrea	336 (52,26)	45 (52,33)	0,99
Exantema	167 (25,97)	39 (45,35)	0,0002
Vómito	173/640 (27,03)	31/85 (36,47)	0,07
Diarrea	197/640 (30,78)	27/85 (31,76)	0,85
Dolor abdominal	347/640 (54,22)	40/85 (47,06)	0,21
Hallazgos al examen			
DHT	310 (48,21)	48 (55,81)	0,19
Temperatura axilar	36,46 ± 0,89	36,78 ± 1,11	0,003
Frecuencia respiratoria	20,05 ± 4,16	19,72 ± 4,83	0,50
Frecuencia cardiaca	81,51 ± 14,39	82,98 ± 16,51	0,38
PAS	115,18 ± 14,31	113,87 ± 12,33	0,42
PAD	72,2 ± 9,89	71,74 ± 9,11	0,69
Presión de Pulso	42,98 ± 10,77	42,13 ± 8,65	0,48
Prueba de torniquete positiva	319 (49,61)	47 (54,65)	0,38
Exantema signo	333 (51,79)	59 (68,6)	0,003
Petequias	32 (4,98)	4 (4,65)	0,90
Equimosis	4 (0,62)	1 (1,16)	0,57
Pruebas de laboratorio			
HB (n: 634 vs 83)	13,92 ± 1,46	14,11 ± 1,36	0,26
Hto (n: 638 vs 84)	41,65 ± 4,65	42,25 ± 4,4	0,26
Leucocitos (n: 612 vs 78)	4,69 ± 1,94	4,15 ± 2	0,02
PLT X 10^3 (n: 613 vs 78)	201,73 ± 66,09	178,87 ± 71,2	0,005
TP/control (n: 539 vs 70)	1,04 ± 0,1	1,07 ± 0,11	0,09
TPT/control (n: 537 vs 70)	1 ± 0,11	1,02 ± 0,12	0,27
Dengue	169/507 (33,33)	30/73 (41,1)	0,19

** Para las variables categóricas se muestra el número de pacientes y el porcentaje entre paréntesis y para las continuas la media ± la desviación estándar. HB: Hemoglobina; Hto: Hematocrito; PLT: recuento de plaquetas por µL. TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina.*

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Figura 2. Riesgo de sangrado espontáneo según edad (en deciles)

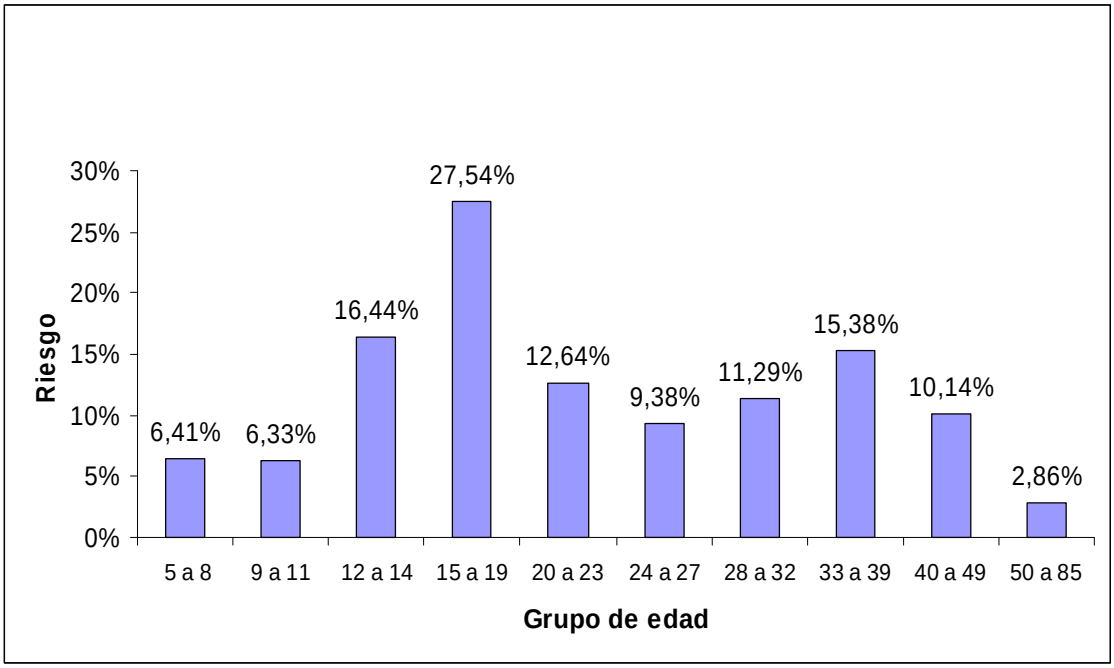
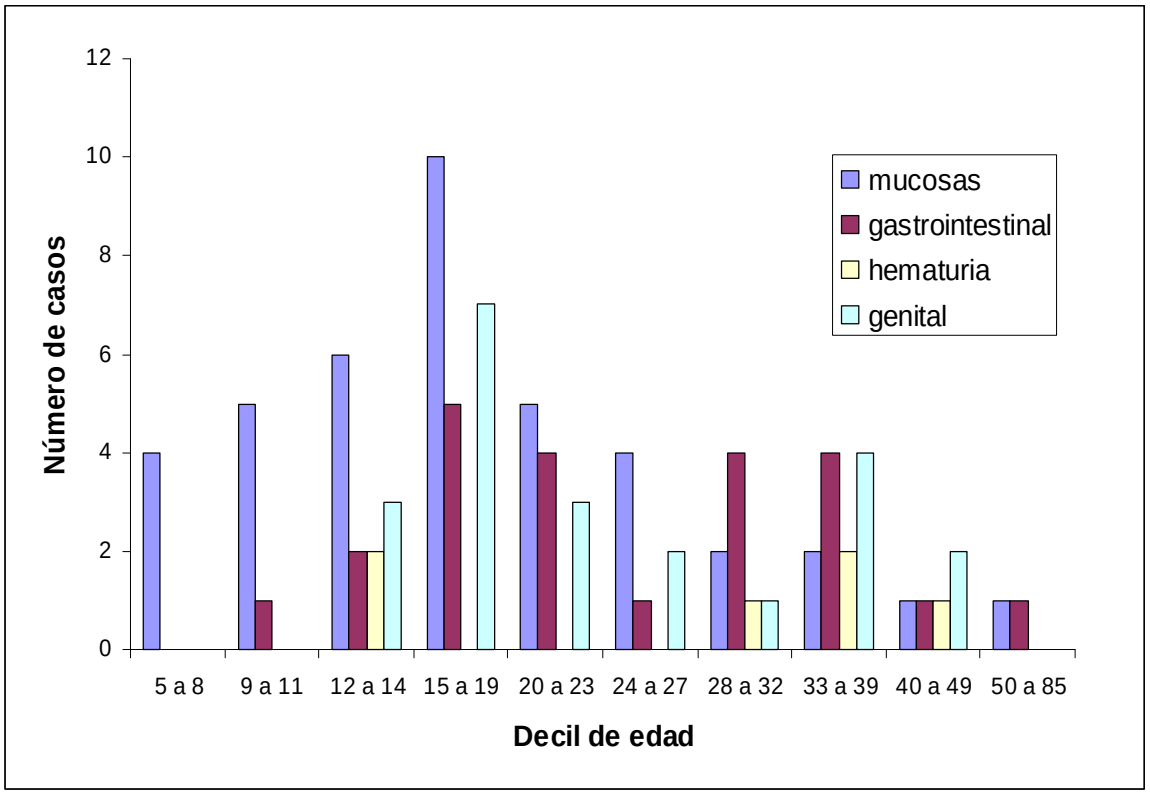


Figura 3. Subtipos de sangrado según edad(en deciles)



PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Con base en estos resultados, se dividió la población en los siguientes grupos de edad: 1) de 5 a 11 años; 2) de 12 a 45 años y; 3) mayores de 45 años. En el segundo se evidenció el mayor riesgo y esta tendencia se mantuvo en el grupo de dengue y de SFA sin dengue (Cuadro 6). Por lo anterior, se tomó este grupo de edad en comparación con los demás como variable dicotómica para el análisis multivariado.

Cuadro 6. Riesgo de sangrado espontáneo en tres grupos de edad y según estado de infección por dengue.

GRUPO DE EDAD	TOTAL (n=729)	DENGUE (n=199)	SIN DENGUE (n=381)
5-11 años	10/157 (6,37)	3/36 (8,33)	6/88 (6,82)
12-45 años	73/482 (15,15)	26/132 (19,7)	37/254 (14,57)
>45 años	3/90 (3,33)	1/31 (3,23)	0/39 (0)

Las manifestaciones significativamente asociadas al evento en el análisis bivariado fueron el síntoma de exantema, temperatura axilar elevada, el signo de exantema y los bajos recuentos de plaquetas y de leucocitos. Con valores de p cercanos a la significancia estadística (entre 0,05 y 0,2), también se tuvieron en cuenta para el análisis multivariado las variables de vómito, TP, cefalea, deshidratación y tos (Cuadro 5).

En relación con los medicamentos, en el análisis bivariado no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de dipirona o AINES y el riesgo de sangrado espontáneo (Cuadro 7). El uso de ASA, mostró una asociación no estadísticamente significativa con este desenlace (p=0,13), sin embargo, al tener en cuenta las dosis, se evidenció que el riesgo aumentaba significativamente en los pacientes que habían recibido un gramo o más de ASA. De esta forma, los pacientes que recibieron esta dosis mostraron un RR de 4,4 (IC95%: 2,14 – 9,05; p=0,0008), comparados con los que recibieron menos dosis o ninguna. Esta asociación se mantiene al estratificar por la variable infección por dengue (RR combinado de Mantel-Haenszel=

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

3,42; IC95%: 1,4 – 8,33). Por otra parte, el uso de ASA no estuvo asociado a ninguna de las manifestaciones que fueron evaluadas en el análisis multivariado (p>0,20 en todas las comparaciones).

Cuadro 7. Medicamentos empleados antes del ingreso al estudio.

Medicamento	Sin evento (n=643)	Con evento (n=86)	Valor p
Acetaminofen	582 (90,51)	79 (91,86)	0,69
Dipirona	82 (12,75)	8 (9,3)	0,36
AINES	329 (51,17)	47 (54, 65)	0,54
Diclofenaco	253 (39,35)	36 (41,86)	0,65
Ibuprofeno	107 (16,64)	12 (13,95)	0,53
Naproxeno	16 (2,49)	2 (2,33)	0,93
ASA cualquier dosis	18 (2,8)	5 (5,81)	0,13
Dosis de ASA:			
Ninguna	625 (97,2)	81 (94,19)	0,003
ASA <1 gramo	9 (2,18)	1 (1,16)	
ASA ≥1 gramo	4 (0,62)	4 (4,65)	

** Como variable dicotómica, el uso de 1 gramo o más estuvo asociado a un riesgo significativamente mayor de desarrollar sangrado espontáneo (RR=4,4; IC95%: 2,14 – 905).*

En cuanto a la dipirona y a los AINES, ambas variables estuvieron asociadas a recuentos de plaquetas basales significativamente más bajos (Cuadro 8). Adicionalmente, el uso de AINES estuvo asociado al síntoma de vómito (OR: 1,68; IC95%: 1,19 – 2,37; p=0,002). Por lo anterior, estas dos variables (dipirona y AINES), además del uso de más de un gramo de ASA, fueron incluidas en el análisis multivariado para ajustar los estimados. No se evidenciaron otras asociaciones entre el uso de estos medicamentos y las otras variables clínicas a evaluar en el modelo binomial.

Cuadro 8. Recuento de plaquetas según exposición a dipirona y AINES

Exposición	n	Media	(IC95%)	Valor p
Dipirona	87	182,02	(168,09 – 195,95)	0,01
Sin Dipirona	604	201,62	(196,27 – 206,97)	
AINES	356	191,2	(184,29 – 198,12)	0,001
Sin AINES	335	207,6	(200,42 – 214,78)	

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Para las variables continuas preseleccionadas se escogieron los siguientes puntos de corte por mostrar las asociaciones más fuertes con el desenlace: plaquetas menores de 90.000/µL; leucocitos menores a 4500/µL; temperatura mayor que 38º; y relación TP/control mayor que 1,05. En e Cuadro 9 se muestran los RR crudos asociados a cada una de estas nuevas variables dicotómicas.

Cuadro 9. Puntos de corte para variables continuas y RR de sangrado espontáneo

VARIABLE	RR	(IC95%)	VALOR P
Edad de 12 a 45 años	2,88	(1,63 – 5,09)	0,0001
Plaquetas <90000/µL	2,67	(1,44 – 4,95)	0,003
Leucocitos <4500/µL	2,26	(1,39 – 3,67)	0,0006
Temperatura >38 ºC	2,25	(1,34 – 3,79)	0,003
Relación TP/control >1,05	1,78	(1,05 – 3,04)	0,02

9.2. MODELO BINOMIAL MULTIVARIADO

Las variables de edad (de 12 a 45 años), género, horas de enfermedad, captación en consultorios (segundo proyecto), dipirona, AINES y consumo de ≥1 gr de ASA, fueron incluidas en el modelo inicial y se mantuvieron durante la evaluación de todos los potenciales predictores en el análisis multivariado (Anexo G). Las manifestaciones seleccionadas en el análisis bivariado fueron introducidas en orden de su significancia estadística, comenzando por aquella con el menor valor de p (el síntoma de exantema).

En el modelo final, quedaron incluidas las variables de exantema (síntoma), temperatura mayor de 38ºC, vómito, plaquetas inferiores a 90.000 /µL y leucocitos inferiores a 4500/µL; todas ellas asociadas significativamente con el desenlace ($p<0,05$). En este modelo, el uso de ASA a dosis superiores o iguales a 1 gr estuvo fuertemente asociado al desenlace con un riesgo relativo ajustado de 5,35 (Cuadro 10). Asimismo, la condición de edad de 12 a 45 también se mantuvo asociada en este modelo.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Cuadro 10. Identificación de predictores de sangrado espontáneo empleando el análisis de regresión binomial. *

VARIABLES	RR	(IC95%)	Valor p
Captación en consultorios	1,11	(0,73 – 1,68)	0,64
Edad de 12 a 45 años	2,24	(1,26 – 3,96)	0,006
Genero masculino	0,79	(0,59 – 1,07)	0,13
Tiempo de enfermedad	1	(0,99 – 1)	0,33
Medicamentos usados:			
ASA ≥1 gramo	5,35	(3,6 – 7,94)	<0,001
Dipirona	0,72	(0,36 – 1,42)	0,34
AINES	1,12	(0,79 – 1,6)	0,52
Manifestaciones:			
Exantema	1,7	(1,27 – 2,29)	<0,001
Temperatura >38 ºC	2,71	(1,64 – 4,48)	<0,001
Vómito	1,39	(1 – 1,91)	0,047
Leucocitos <4.500/µL	1,89	(1,2 – 2,98)	0,006
Plaquetas <90.000/µL	1,78	(1,09 – 2,92)	0,02

** Este modelo incluyó 685 individuos, 77 de los cuales desarrollaron el evento.*

En la evaluación de la bondad de ajuste de este modelo, la prueba de Tiasis mostró una p=0,80. Adicionalmente, la comparación de valores predichos y observados con la prueba de Hosmer-Lemeshow, sugiere que no hay diferencias significativas entre estos valores. Sin embargo, el valor de p de esta última prueba fue de sólo 0,21 (Anexo G).

Se evaluó la exclusión de las variables AINES y Dipirona de este último modelo y se evidenció que al sacarlas no se presentaron cambios importantes en las pruebas de hipótesis para cada predictor, ni hubo cambios superiores al 10% en los estimados (Cuadro 11). Además, en la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, los valores predichos se acercaron más a los observados, aumentando el valor de *p* a 0,42 (Anexo H).

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Cuadro 11. Predictores de sangrado espontáneo. Modelo escogido

Variables	RR	(IC95%)	Valor p
Captación en consultorios	1,16	(0,77 – 1,75)	0,48
Edad de 12 a 45 años	2,22	(1,25 – 3,94)	0,006
Genero masculino	0,82	(0,63 – 1,06)	0,13
Tiempo de enfermedad	1	(0,99 – 1)	0,30
Medicamentos usados:			
ASA ≥1 gramo	5,71	(3,9 – 8,36)	<0,001
Manifestaciones:			
Exantema	1,66	(1,25 – 2,2)	<0,001
Temperatura >38 ºC	2,63	(1,6 – 4,33)	<0,001
Vómito	1,46	(1,16 – 1,83)	0,001
Leucocitos <4.500/µL	1,87	(1,19 – 2,96)	0,007
Plaquetas <90.000/µL	1,8	(1,1 – 2,94)	0,02

Finalmente, dado que el sangrado genital sólo aparece en el género femenino, se exploró si las variables seleccionadas en el anterior análisis se mantenían si el desenlace era el sangrado espontáneo no genital, es decir, considerando sólo los de mucosas, el gastrointestinal y el urinario. En este caso, el número de eventos disponibles para el análisis multivariado se reduciría de 77 a 56 y, aunque la edad y las plaquetas perderían su significancia estadística, los valores de p estarían por debajo de 0,15, por lo que se justificaría dejarlos en el modelo predictivo (Anexo I).

9.3. ESCALAS PRONÓSTICAS

Con base en los resultados del modelo binomial, se plantearon dos tipos de escalas pronósticas: una basada únicamente en los hallazgos clínicos, con la que se pudiera estimar el riesgo de sangrado sin pruebas de laboratorio; y otra incluyendo los datos del hemograma. Considerando el alto RR asociado a la fiebre (temperatura >38ºC), se probó la asignación de dos puntos a la presencia de esta característica. A las demás manifestaciones se les asignó un solo punto.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Al evaluar las curvas ROC, la escala clínica compuesta por: edad entre 12 y 45 años, exantema, vómito y temperatura >38 (un punto por cada una); mostró un área bajo la curva de 67,19%. La asignación de un punto adicional ante la presencia de fiebre no mejoró las características operativas de esta escala (Cuadro 12). De acuerdo a la puntuación obtenida se podría tener una estimación del riesgo en ausencia de datos del hemograma (Cuadro 13).

Cuadro 12. Comparación de escalas para predecir el riesgo de sangrado espontáneo en pacientes con SFA.

Componentes de la escala *	Área bajo la ROC †	(IC95%)	Valor p ‡
Edad 12-45, Tem38, Exantema, Vómito. §	67,19	(61,29 – 73,08)	-
Edad 12-45, Tem38 (2 puntos), Exantema, Vómito. §	66,75	(60,79 – 72,7)	0,29
Edad 12-45, Tem38, Exantema, Vómito, Leu<4.5, PLT<90. ÷	70,47	(64,89 – 76,06)	0,06
Edad 12-45, Tem38 (2 puntos), Exantema, Vómito, Leu<4.5, PLT<90. ÷	70,53	(64,87 – 76,19)	0,04

***** *A menos que se especifique algo diferente, a cada paciente se le asigna un punto por la presencia de cada una de las manifestaciones que componen la escala. En la segunda y cuarta escala, la presencia de temperatura superior a 38ºC implica la adición de dos puntos (y no uno).*
*† **ROC:** Curva Operador-Receptor (el área bajo la misma se expresa en porcentaje**) IC95%:** Intervalo de confianza de 95%**; Tem38:** Temperatura axilar superior a 38ºC;**Leu<4.5:** Conteo de leucocitos inferior a 4500/µL;**PLT<90:** Recuento de plaquetas inferior a 90000/µL.*
‡ Valor de p obtenido de la comparación del área bajo la ROC de cada escala con el área de la primera escala clínica.
§ Escala basada únicamente es hallazgos clínicos; n=723.
÷êEstas escalas incluyen hallazgos del hemograma; n=685.

Cuadro 13. Riesgo de sangrado espontáneo según puntuación en escala basada en hallazgos clínicos*

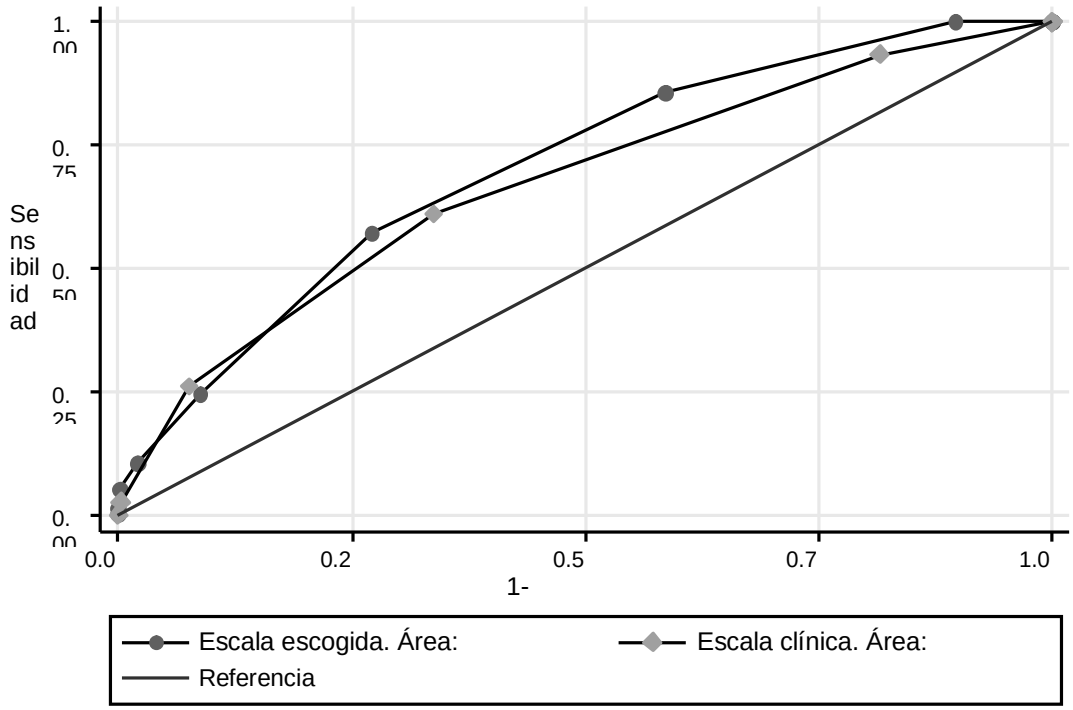
Puntaje	n	Eventos (Riesgo)	RR	(IC95%)	Valor p
0	122	5 (4,1)	1		-
1	336	28 (8,33)	2,03	(0,8 – 5,15)	0,13
2	196	30 (15,31)	3,73	(1,49 – 9,36)	0,005
3	65	19 (29,23)	7,13	(2,79 – 18,22)	<0,001
4	4	2 (50)	12,2	(3,32 – 44,89)	<0,001

** Escala compuesta por Temperatura >38ºC, vómito, exantema (síntoma), edad de 12 a 45 años (1 punto por cada una).*

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Al considerar los datos del hemograma, la escala compuesta por: edad entre 12 y 45 años, exantema, vómito, leucocitos <4.500/µL, plaquetas <90.000 y, con dos puntos, temperatura >38ºC; ofrece un área bajo la curva significativamente mayor que el evidenciado únicamente con datos clínicos (Cuadro 12, Figura 4). La nueva escala, con valores entre 0 y 7, sugiere un progresivo incremento del riesgo con cada aumento en la puntuación (Cuadro 14).

Figura 4. Curvas ROC de escalas de puntuación para predecir sangrado espontáneo en pacientes con SFA compatible con dengue. Bucaramanga, 2003 – 2007.



PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Con estos resultados, se propusieron 4 grupos de riesgos: uno “bajo”, con 0 o 1 puntos y una incidencia menor a 5%; otro “promedio” con 2 o 3 puntos y una incidencia de 13%, la cual es cercana a la del total de pacientes estudiados (11,8%); otro con riesgo “elevado”, con 4 o 5 puntos y una incidencia superior a 20%; y finalmente, un grupo pequeño con riesgo alto y puntuación de 6 o 7 (Cuadros 14 y 15).

Cuadro 14. Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo a la puntuación en la escala pronóstica seleccionada (incluye datos del hemograma) *

Categoría de riesgo	Puntaje	n	Eventos (%) †
Bajo	0	63	0 (0)
	1	200	11 (5,5)
Promedio	2	213	22 (10,33)
	3	137	25 (18,25)
Elevado	4	52	11 (21,15)
	5	15	4 (26,67)
Alto	6	4	3 (75)
	7	1	1 (100)

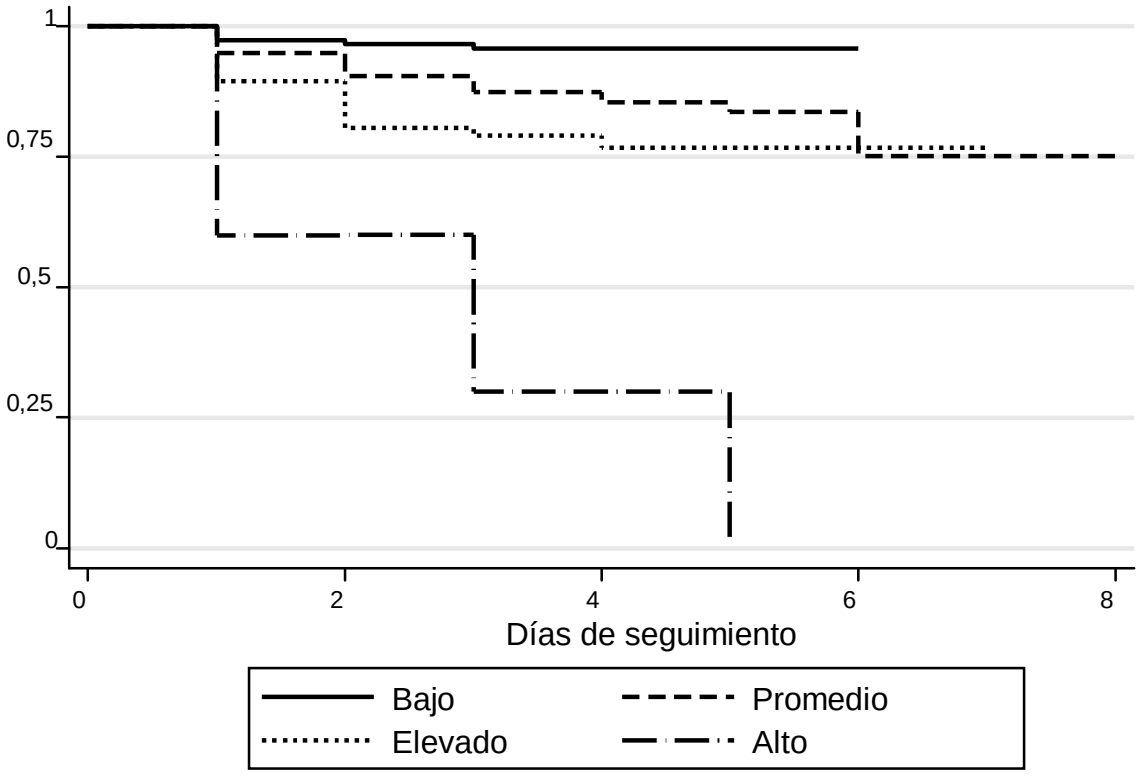
** Escala compuesta por Temperatura >38ºC (dos puntos), vómito, exantema (síntoma), edad de 12 a 45 años, plaquetas <90.000/µL y leucocitos <4.500/µL.*
† Asociación entre el puntaje y el riesgo de sangrado: *Chi^2 (7 grados de libertad) = 54,4; p = <0,00001.*

Se evaluó como se comportaba esta clasificación del riesgo en los pacientes con y sin dengue y se observó tendencias similares en ambos grupos. En el grupo sin dengue, ningún paciente fue clasificado como de riesgo alto (Cuadro 15). Sin embargo, en ambos grupos (dengue y no dengue) se mantiene la asociación entre la clasificación basada en la puntuación y el riesgo de sangrado espontáneo.

El comportamiento del riesgo durante el seguimiento fue comparado entre las categorías de riesgo, mediante curvas de Kaplan. Estas se realizaron para el total de pacientes (Figura 5) y de forma separada para los subgrupos con dengue y sin dengue (Figuras 6). En general, las gráficas sugieren que la relación entre los riesgos de las categorías mencionadas se mantiene en el tiempo, en los pacientes con y sin infección por esta arbovirosis.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier según grupo de riesgo. Pacientes con SFA (n=685), Bucaramanga 2003 – 2007



Adicionalmente, la relación entre la clasificación del riesgo y sangrado también se mantuvo en ambos géneros, obteniéndose resultados muy similares a los observados en el total de pacientes (Cuadro 16 y Figura 7).

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Cuadro 15. Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo grupos basados en la escala pronóstica

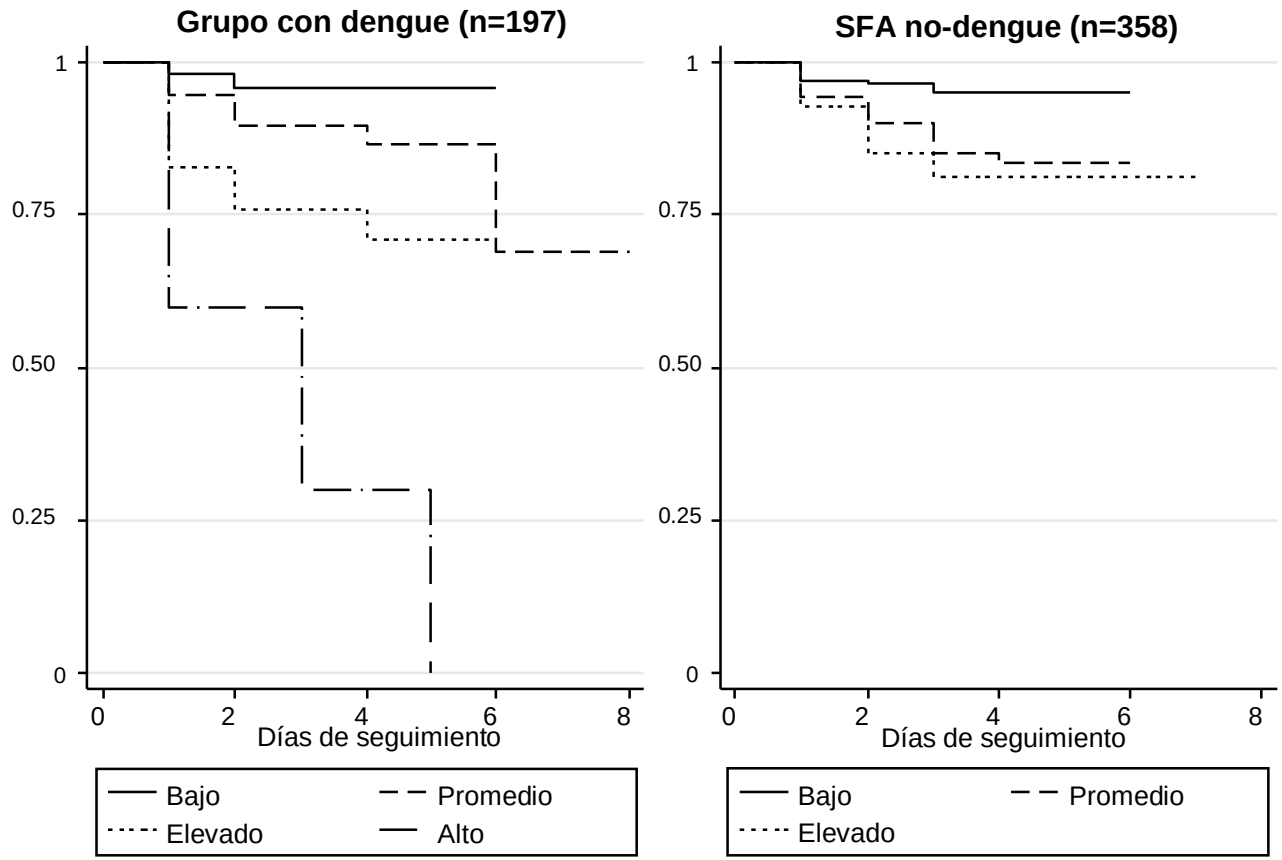
Grupo de riesgo	Eventos / n	Riesgo - % (IC95%)	Chi^2 *	RR †	(IC95%)	Valor p
Total						
Bajo	11 / 263	4,18 (1,76 – 6,6)	46,85 (3); p<0,00001	1		-
Promedio	47 / 350	13,43 (9,86 – 17)		3,21	(1,7 – 6,07)	<0,001
Elevado	15 / 67	22,39 (12,41–32,37)		5,35	(2,58 – 11,11)	<0,001
Alto	4 / 5	80 (44,94 – 100)		19,13	(9,26 – 39,52)	<0,001
Dengue						
Bajo	2 / 48	4,17 (0 – 9,82)	25,31 (3); p=0,00001	1		-
Promedio	15 / 115	13,04 (6,89 – 19,2)		3,13	(0,74 – 13,16)	0,12
Elevado	8 / 29	27,59 (11,32–43,85)		6,62	(1,51 – 29,06)	0,01
Alto	4 / 5	80 (44,94 – 100)		19,2	(4,61 – 79,88)	<0,001
Sin dengue						
Bajo	8 / 170	4,71 (1,52 – 7,89)	11,4 (2); p=0,003	1		-
Promedio	24 / 161	14,91 (9,41 – 20,41)		3,17	(1,47 – 6,85)	0,003
Elevado	5 / 27	18,52 (3,87 – 33,17)		3,94	(1,39 – 11,14)	0,01
Alto	0 / 0			-		-

** Se muestra el Chi cuadrado, los grados de libertad entre paréntesis y el valor de p, de la comparación de las incidencias entre las categorías de riesgo propuestas.*

† RR estimados en un modelo lineal tomando como grupo de comparación la categoría de bajo riesgo.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier según grupos de riesgo y de acuerdo al estado de infección por dengue. Bucaramanga 2003 – 2007.



PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Cuadro 16. Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo grupos basados en la escala pronóstica, según sexo

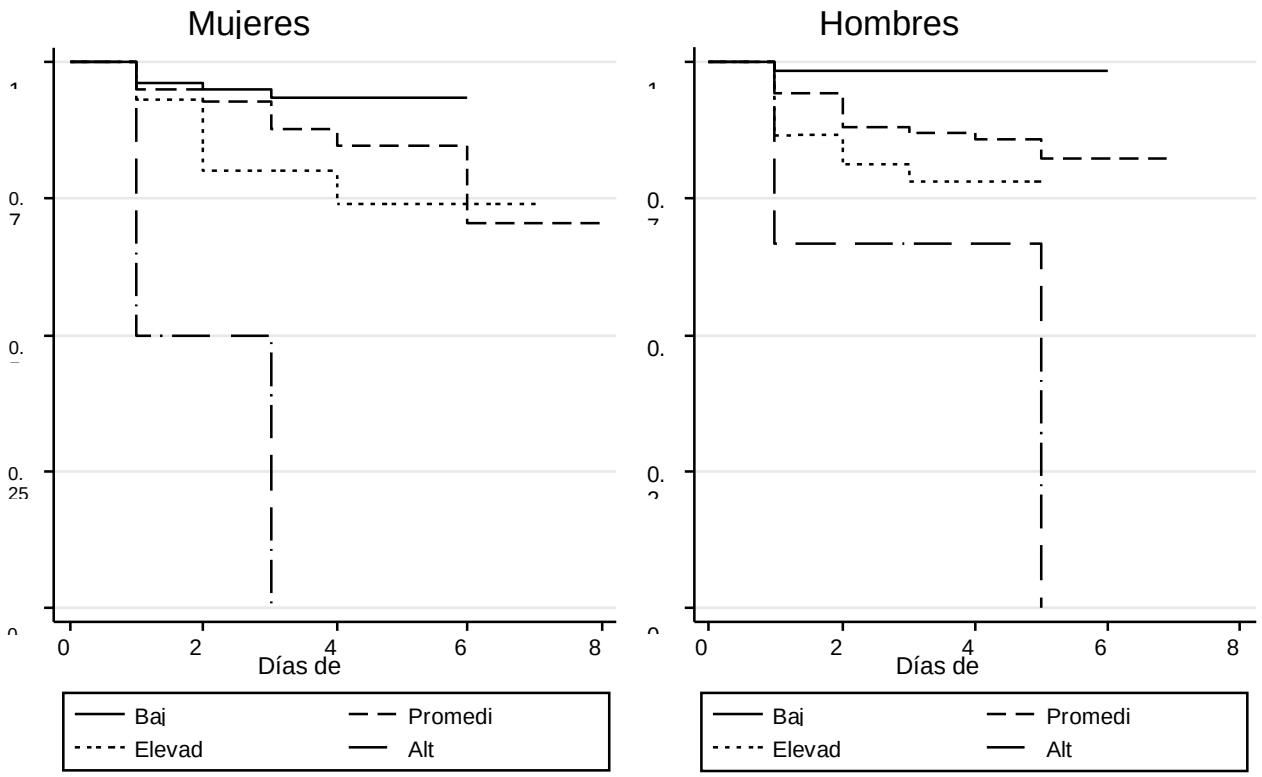
Grupo de riesgo	Eventos / n	Riesgo - %	Chi^2 *	RR †	(IC95%)	Valor p
Mujeres						
Bajo	9 / 141	6,38		1		-
Promedio	22 / 168	13,1	23,15 (3);	2,05	(0,98 – 4,31)	0,06
Elevado	7 / 30	23,33	p=0,00004	3,66	(1,48 – 9,04)	0,005
Alto	2 / 2	100		16,4	(8,72 – 30,86)	<0,001
Hombres						
Bajo	2 / 122	1,64		1		-
Promedio	25 / 182	13,74	26,57 (3);	8,38	(2,02 – 34,73)	0,003
Elevado	8 / 37	21,62	p<0,00001	13,19	(2,93 – 59,41)	0,001
Alto	2 / 3	66,67		40,67	(8,29 – 199,5)	<0,001

** Se muestra el Chi cuadrado, los grados de libertad entre paréntesis y el valor de p, de la comparación de las incidencias entre las categorías de riesgo propuestas.*

† RR estimados en un modelo lineal tomando como grupo de comparación la categoría de bajo riesgo.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier según grupos de riesgo y de acuerdo al sexo.



PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

La utilidad de la escala y de la clasificación en categorías de riesgo también se evaluó luego de excluir a los 8 pacientes que habían recibido un gramo o más de ASA. Los hallazgos de este último análisis fueron similares a los descritos previamente (Anexo J). Adicionalmente, se hizo un análisis similar en dos grupos de edad (<23 años vs ≥23 años) en el que se observó que la clasificación de riesgo mantenía su asociación con el desenlace en ambas subpoblaciones (Anexo K).

9.4 ANÁLISIS DE OBSERVACIONES INFLUYENTES

Por otra parte, la evaluación de estadísticos de influencia, sugiere que la mayoría de las asociaciones encontradas no se afectaría si se eliminarán las observaciones más influyentes (Anexo L). Los valores de los estadísticos "leverage" y "dbeta", se consideraron seguros por ser menores que 0,2 y 1, respectivamente[82].

Únicamente, la variable plaquetas<90.000/µL perdería su significancia estadística si se excluyera del análisis el 5% de los individuos con los valores más altos en el estadístico Deviance. Sin embargo, el valor de p de 0,18, justificaría su permanencia en el modelo. Además, tras la exclusión de los casos más influyentes, la relación entre la escala y el sangrado se mantiene, así como, la utilidad de las categorías de riesgo para predecir el desenlace.

[82] HAMILTON LC. Logit Regression. In: Hamilton LC, editor. Regression with graphics. A second course in applied statistics. Belmont: Duxbury Press; 1992. p. 217-47.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

10. DISCUSIÓN

10.1. PRINCIPALES HALLAZGOS

El presente estudio de cohorte, que contó con el tamaño de muestra suficiente para evaluar las hipótesis planteadas con un poder adecuado, aporta información prospectiva con un alto nivel de evidencia para respaldar algunas manifestaciones clínicas y de laboratorio como predictores de sangrado espontáneo. En particular, los hallazgos soportan el valor pronóstico de los bajos recuentos de plaquetas encontrados en los primeros días de enfermedad. Este hallazgo es coherente con los resultados de estudios retrospectivos donde la intensidad de la trombocitopenia ha estado relacionada con la probabilidad de haber sufrido hemorragias durante una hospitalización por dengue[83].

Adicionalmente, variables como la fiebre al examen físico, el exantema (como síntoma), el vómito y la leucopenia, también fueron predictores de sangrado espontáneo en esta cohorte de pacientes[84]. Estas manifestaciones son características de la infección por dengue y podrían guardar relación con el grado de respuesta inflamatoria que induce el virus y que se ha asociado en estudios previos con la severidad de la enfermedad. Así por ejemplo, en pacientes con dengue la hipertermia se ha visto asociada con la viremia y esta última con la gravedad del cuadro[85].

---

[83] SHIVBALAN, Op. Cit. 33-36.
[84] VAUGHN DW, GREEN S, KALAYANAROOJ S, INNIS BL, NIMMANNITYA S, SUNTAYAKORN S, et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. J Infect Dis 1997;176:322-30.
[85] WANG WK, CHAO DY, KAO CL, WU HC, LIU YC, LI CM, et al. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. Virology 2003; 20;305:330-8.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

El exantema y el vómito, ya habían sido sugeridos como variables asociadas a formas severas del dengue[86]. Sin embargo, hasta ahora no se conocía información prospectiva que respaldara tales asociaciones[87]. De otro lado, los bajos recuentos de leucocitos han sido identificados como marcadores de la infección por dengue[88], sin embargo, no existía información sobre la utilidad pronóstica de la leucopenia en este tipo de pacientes.

La edad, por su parte, mostró una asociación no lineal con el riesgo de sangrado. La forma en que se relacionaron estas variables podría estar condicionada por los mecanismos inmunológicos que explican la severidad del dengue. Tradicionalmente, se ha propuesto que las complicaciones del dengue son el resultado de una respuesta inmunológica exagerada, que es más frecuente en las infecciones secundarias, por un fenómeno conocido como inmunopotenciación[89].

En este sentido, para una persona residente en un área endémica, la probabilidad de exponerse a una infección primaria y luego a una secundaria, con las complicaciones asociadas a esta última, estaría directamente relacionada con la edad. Por otro lado, es plausible que más adelante, en una edad mayor, cuando la capacidad de respuesta inmunológica del individuo se debilita, paradójicamente se disminuya el riesgo de complicaciones por dengue.

[86] DIAZ-QUIJANO FA, MARTINEZ-VEGA RA, VILLAR-CENTENO LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 529-32.
[87] DÍAZ-QUIJANO FA. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura. Invest Clin, en prensa.
[88] DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006; 26:22-30.
[89] DIAZ.QUIJANO FA. Op. Cit.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Además, los resultados serían consistentes con dos estudios previos: en uno, los adultos mostraron más riesgo de sangrado que los niños[90]; y en otro, los ancianos presentaron menor incidencia de este evento que los pacientes jóvenes[91]. La hipótesis planteada podría explicar la relación evidenciada entre ciertos grupos de edad y el sangrado en los casos de dengue. Sin embargo, no explica porque la relación es similar entre los pacientes sin dengue.

Dado que este estudio se basa en la formulación de un modelo predictivo, se sale de los objetivos reconocer todos los mecanismos fisiopatológicos que explican las asociaciones encontradas. Por lo mismo, aunque algunas variables sean buenos predictores de sangrado, esto no implica que la relación sea causal y, por tanto, se requerirían otros estudios para evaluar las hipótesis derivadas de estos resultados.

Por otra parte, en este estudio también se obtuvo evidencia en contra de otras manifestaciones, que al parecer carecen de utilidad para identificar tempranamente a los individuos con mayor o menor riesgo sangrado. La prueba de torniquete, por ejemplo, fue positiva en proporciones similares entre los que desarrollaron el evento y los que no, por lo que esta prueba (que puede ser incómoda para el paciente) sería inútil para predecir el sangrado en pacientes con sospecha de dengue.

De igual manera, a pesar de que en las formas severas del dengue se presentan alteraciones en los mecanismos de coagulación[92], el presente trabajo sugiere que las pruebas de TP y TPT carecen de utilidad en la predicción de hemorragias. Lo anterior podría deberse a que este tipo de

[90] WICHMANN O, HONGSIRIWON S, BOWONWATANUWONG C, CHOTIVANICH K, SUKTHANA Y, PUKRITTAYAKAMEE S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. Trop Med Int Health 2004;9:1022-9.
[91] GARCIA-RIVERA EJ, RIGAU-PEREZ JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. Rev Panam Salud Publica 2003; 13:362-8.
[92] CHUA MN, Op. Cit. p. 141-143.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

alteraciones se presentan tardíamente como resultado de una serie de eventos que incluyen una coagulopatía de consumo, tal y como lo han sugerido otros autores[93]. Por tanto, es plausible que dichas pruebas no se alteren tempranamente o que los cambios sean mínimos y no contribuyan significativamente en la predicción.

En relación con la escala pronóstica, el hecho de que los grupos de riesgo mantengan una asociación estadística con el desenlace, tanto en la subpoblación con dengue como en aquellos sin esta arbovirosis (Cuadro 9), representa evidencia de que los hallazgos podrían ser aplicados en poblaciones similares aún cuando la prevalencia real del dengue difiera radicalmente (de 0 a 100%). Es de esperar, por tanto, que la escala pueda aplicarse tanto en epidemias como en periodos interepidémicos.

Como una alternativa en escenarios carentes de cualquier prueba de laboratorio, una escala basada únicamente en los hallazgos clínicos podría ayudar a estimar el riesgo de sangrado espontáneo (como lo sugiere el Cuadro 13) y orientar algunas decisiones. Sin embargo, como lo sugieren los resultados, debe procurarse una evaluación con hemograma para aplicar la escala con mayor área bajo la ROC, considerando los recuentos de plaquetas y leucocitos.

10.2. OTROS HALLAZGOS

En este trabajo, también se evidenció una fuerte relación entre el uso temprano de ASA y la posterior aparición de hemorragias espontáneas. Aunque se ha recomendado evitar este medicamento en pacientes con diagnóstico de dengue, esta sugerencia se había basado en lo que se conocía del medicamento y no en estudios clínicos que incluyeran casos de

[93] WILLS BA, Op. Cit. p. 277-285

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

esta arbovirosis[94]. En esta cohorte la asociación entre ≥1 gr de ASA el riesgo de sangrado espontáneo se mantiene al estratificar por el estado de infección por dengue, lo que representa una consistente evidencia que soporta la recomendación de no usar ASA ante un caso sospechoso de dengue, independientemente de su verdadera etiología.

La relación entre la dipirona y bajos recuentos de plaquetas ya se había documentado en un estudio prospectivo de pacientes con dengue (6). Por otra parte, la relación entre AINES y los hallazgos basales de bajos recuentos de plaquetas y vómito, no se ha descrito en una población similar y este hallazgo es difícil de interpretar, especialmente en el caso del vómito. Lo anterior porque todas estas variables se evaluaron simultáneamente en la valoración inicial no pudiéndose establecer que fue primero: el vómito, el uso de AINES o una tendencia a desarrollar una trombocitopenia más intensa. En este estudio sólo se tiene certeza de que todos estos precedieron al sangrado.

10.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

De forma general, en la interpretación y aplicación de los presentes resultados se deben tener presente algunas consideraciones que podrían verse como limitaciones del estudio. La primera fue la imposibilidad, por su complejidad o costo, para medir algunas variables que podrían interesar como determinantes del riesgo de sangrado. Entre estas, podrían destacarse la ingesta de líquidos, que requeriría un detallado registro diario por parte del paciente (lo que podría afectar negativamente su participación), y la medición de marcadores bioquímicos y factores específicos de la coagulación, lo que aumentaría los costos del estudio.

[94] KAUTNER I, ROBINSON MJ, KUHNLE U. Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. J Pediatr 1997; 131: 516-24.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

De igual manera, la ausencia de datos sobre la etiología de SFA no-dengue incrementa la incertidumbre sobre los mecanismos que subyacen en las asociaciones encontradas y que también acogen a este subgrupo de pacientes. Sin embargo, dado que lo que se pretendía era desarrollar un modelo predictivo basado en variables cuya medición sea simple y económica, podría argumentarse que las limitaciones mencionadas, en esencia, no afectan el propósito del trabajo.

En otro sentido, un aspecto que afecta la generalización de las conclusiones se relaciona con las características de la población de estudio, pues ésta incluye pacientes que en principio son de manejo ambulatorio en una fase temprana de la enfermedad. En el contexto clínico, sólo una proporción de estos pacientes requerirían hospitalización en fases más avanzadas de la enfermedad y es muy probable que esta subpoblación sea sustancialmente diferente de la inicial.

Por lo anterior, el médico que se enfrente a un paciente que ya tiene diagnóstico de dengue y que haya sido hospitalizado por cualquier causa (diferente a sangrado), podría encontrar dificultades para aplicar con fidelidad los resultados de este trabajo. En consecuencia, es recomendable que las escalas predictivas sólo se apliquen en pacientes (mayores de 5 años) con SFA compatible con dengue provenientes de áreas endémicas con menos de 96 horas de enfermedad; y que no se pretenda extrapolar estos resultados a otras poblaciones parcialmente relacionadas, hasta tanto no se tenga evidencia de que sean igualmente útiles.

Por tanto, convendría validar los presentes hallazgos en diversos escenarios antes de incorporar la escala propuesta en la práctica clínica. Es especialmente verificar la consistencia de los resultados en la población clasificada como de riesgo alto, la cual resultó ser relativamente pequeña en este estudio para estimar con una precisión adecuada la incidencia de

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

sangrado espontáneo. En otras palabras, aunque los resultados sugieren que esta población tendría un riesgo mayor al de los demás grupos, la incidencia bien podría oscilar entre el 45% y el 100% (Cuadro 15), intervalo que es insatisfactoriamente amplio.

Finalmente, dado que el objetivo es la predicción, es posible que los modelos y las escalas incluyan variables que no guarden una relación causal con el sangrado aunque sean indicadores, directos o indirectos, de procesos que conduzcan a este tipo de complicaciones. Este aspecto representa una limitación del estudio para formular inferencias causales.

10.4. ALCANCES DE LOS RESULTADOS

Varias características del estudio y de la población incluida favorecerán la aplicación de los resultados. De acuerdo con lo observado, las herramientas desarrolladas para la predicción de sangrado espontáneo se podrían emplear en la evaluación inicial de pacientes con un SFA indiferenciado, aún sin una certeza diagnóstica y antes de que se presenten otras complicaciones que delaten a los patógenos causales y demanden intervenciones complejas.

La formulación de una escala pronóstica facilita la aplicación del modelo predictivo. De acuerdo con los resultados, con la puntuación de riesgo es posible prever de forma rápida y temprana la probabilidad de presentar sangrado espontáneo en el curso del SFA tipo dengue. Esto representa un aporte al manejo de un síndrome que genera una gran demanda de los servicios de salud en áreas endémicas y podría ayudar a reducir su morbimortalidad.

La clasificación del riesgo permitiría establecer pautas para el manejo inicial y el seguimiento de estos individuos. Así por ejemplo, para los pacientes con riesgo bajo, quienes mostraron una incidencia inferior a 5%, el seguimiento

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

podría ser ambulatorio o incluso podría suspenderse luego de una adecuada evaluación clínica. Esto ayudaría a utilizar eficientemente los recursos asistenciales y emplear de forma apropiada los servicios de atención. En el otro extremo, en los individuos con riesgo alto, que son pocos pero tienen una alta incidencia de sangrado, podría optarse por una hospitalización temprana para la atención oportuna de sus complicaciones hemorrágicas.

Como estados intermedios de riesgo tendríamos los grupos “promedio” y “elevado”, cuyo manejo probablemente requiera individualizarse considerando, además de la puntuación en la escala, las características del paciente y la comunidad, en términos de acceso a los servicios de salud u otros factores que puedan afectar el pronóstico de la enfermedad.

Además de su utilidad como herramienta clínica, la escala de predicción podría aplicarse en la investigación de intervenciones orientadas a prevenir o manejar las complicaciones hemorrágicas del SFA. Así por ejemplo, la escala podría emplearse en la selección de individuos con mayor riesgo de sangrado para evaluar en ellos una estrategia de prevención. Adicionalmente, en el contexto de un ensayo clínico, el puntaje de riesgo podría utilizarse en el análisis para verificar que las probabilidades de complicarse al inicio del estudio son comparables entre los grupos intervenidos.

En síntesis, es de esperar que los resultados de este estudio ayuden a utilizar eficientemente los recursos asistenciales y emplear de forma apropiada los servicios de atención en salud, así como, a desarrollar medidas para la prevención de las complicaciones hemorrágicas y para la atención oportuna de los pacientes que lleguen a desarrollarlas.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

11. PRODUCTOS

Como productos de esta tesis se ha obtenido la aceptación de un artículo, se han sometido otros cuatro y se presentó parte de los resultados en un evento científico. En estos productos se expusieron diversos tópicos relacionados con el tema de la tesis y su desarrollo. En todos los artículos, el autor de la presente tesis se identificó como candidato a Magíster en Epidemiología de la Universidad Industrial de Santander. A continuación, se realiza una descripción general de cada producto.

11.1 ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

Referencia: Díaz-Quijano FA. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura. Invest Clin, en prensa.

Revista: *Investigación Clínica*. Disponible en Pubmed y homologada por COLCIENCIAS en la categoría B.

Descripción del artículo: Revisión sistemática en la que se ilustran las hallazgos de investigaciones previas relacionadas con el tema de esta tesis. En los anexos se encuentra la carta de aceptación.

11.2 ARTÍCULOS SOMETIDOS

Referencia: Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Evaluación de la prueba de torniquete como indicador de la tendencia al sangrado en dengue. Salud UIS; sometido.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Revista: Salud UIS. Revista de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander. Indexada por COLCIENCIAS en la categoría C.

Descripción: En este artículo se hace una detallada evaluación de la utilidad prueba de torniquete para predecir cada forma de sangrado espontáneo y de su asociación con sangrado previo o coexistente. Además se muestra un análisis de la relación entre el resultado del torniquete y los niveles de plaquetas y pruebas de coagulación.

Referencia: Díaz-Quijano FA, González-Rangel AL, Gomez-Capacho A, Espíndola-Gómez R, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA**.** Pluviosidad como predictor de consulta por síndrome febril agudo en un área endémica de dengue. Rev Salud Publica (Bogota), sometido.

Revista: Revista de salud pública (Bogotá, Colombia). Revista de la Universidad Nacional de Colombia, disponible en Pubmed e indexada por COLCIENCIAS en la categoría A1.

Descripción del artículo: En este artículo original se describe la estrategia de captación en consultorios implementada en esta tesis desde el 2006. Se ilustran los patrones de consulta durante un periodo de siete meses y se evidenciaron asociaciones con factores meteorológicos.

.

Referencia: Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Early Predictors of Hemorrhages in Acute Febrile Syndrome Patients from Bucaramanga (Colombia): a Dengue Endemic Area. Singapore Med J 2007; sometido.

Revista: *Singapore Medical Journal*. Disponible en Pubmed.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Descripción del artículo: Corresponde a la prueba piloto en la que se obtuvo la información para el cálculo del tamaño de la muestra para esta tesis. Los pacientes de este estudio no fueron incluidos en el análisis final pues fue después de esta prueba piloto que se incorporaron variables como el exantema (que resultó ser un predictor importante), la deshidratación y la tos, entre otras.

11.3 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN EVENTO CIENTÍFICO:

Referencia: Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Evaluación de potenciales factores pronósticos de sangrado espontáneo en una cohorte prospectiva de posibles casos de dengue. Biomédica 2007; 27, suplemento 2: 271.

Evento: XIII Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical. Ibagué 1-4 de noviembre 2007.

Descripción del trabajo: Se presentaron resultados de un análisis preliminar de la información.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

12. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren que algunas características del paciente con SFA tipo dengue, tales como la edad, las manifestaciones de vómito, temperatura elevada durante el examen físico y el síntoma de exantema, además de los recuentos de plaquetas y leucocitos, son variables que evaluadas en los primeros días de enfermedad ayudan a estimar el riesgo de desarrollar sangrado espontáneo. Por otra parte, la prueba de torniquete y los tiempos de coagulación, TP y TPT, carecen de utilidad en la predicción de dicho evento.

Aunque el consumo previo de ASA, a dosis superiores o iguales a 1 gramo, estuvo fuertemente asociado a sangrado, la utilidad de los predictores fue independiente de dicha exposición. Adicionalmente, con variaciones extremas de la prevalencia del dengue, la escala de predicción desarrollada conserva utilidad para discriminar grupos de riesgo. Por lo anterior, esta herramienta podría ser aplicada en varios contextos epidemiológicos, para la evaluación inicial y toma de decisiones, en pacientes con SFA compatible con dengue de áreas endémicas.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

BIBLIOGRAFÍA

ANURADHA S, SINGH NP, RIZVI SN, AGARWAL SK, GUR R, MATHUR MD. The 1996 outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi, India. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1998.

BALMASEDA A, HAMMOND SN, PEREZ MA, CUADRA R, SOLANO S, ROCHA J, et al. Assessment of the world health organization scheme for classification of dengue severity in nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 2005.

CAMACHO T, DE LA HOZ F, CÁRDENAS V, SÁNCHEZ C, DE CALDERÓN L, PÉREZ L et al. Incomplete surveillance of a dengue-2 epidemic in Ibague, Colombia, 1995-1997. *Biomedica* 2004.

CAMPAGNA DS, MIAGOSTOVICH MP, SIQUEIRA MM, DA CUNHA RV. Etiology of exhantema in children in a dengue endemic area. J Pediatr (Rio J) 2006.

CAO XT, NGO TN, WILLS B, KNEEN R, NGUYEN TT, TA TT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. Trop Med Int Health. 2002.

CHIU YC, WU KL, KUO CH, HU TH, CHOU YP, CHUAH SK, et al. Endoscopic findings and management of dengue patients with upper gastrointestinal bleeding. Am J Trop Med Hyg 2005.

CHUA MN, MOLANIDA R, DE GUZMAN M, LABERIZA F. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993.

DÍAZ FA, DÍAZ RG, VILLAR LA, MARTÍNEZ RA. Aplicación de los criterios de dengue hemorrágico en pacientes hospitalizados. Biomédica 2005.

DÍAZ FA, MARTÍNEZ RA, VILLAR LA. Criterios clínicos para diagnosticar el Dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica 2006.

DÍAZ-QUIJANO FA, MARTÍNEZ-VEGA RA, OCAZIONEZ RE, VILLAR-CENTENO LA. Evaluación de la prueba de IgM en suero agudo para el diagnóstico del dengue en un área endémica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

DIAZ-QUIJANO FA, MARTINEZ-VEGA RA, VILLAR-CENTENO LA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005.

_____. Momentos críticos para la evaluación de pacientes con síndrome febril agudo en un área endémica de dengue. Rev Med Chile; sometido.

_____. Predictores de sangrado espontáneo in pacientes con Síndrome Febril agudo de un área endémica de dengue. Datos no publicados (Prueba piloto).

_____. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. Rev Méd Chile 2006.

DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA, Martinez-Vega RA. Effectiveness of early dipyrone administration on severity of dengue virus infection in a prospective cohort. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005.

DÍAZ-QUIJANO FA. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura. Invest Clin, en prensa.

DIETZ V, GUBLER DJ, ORTIZ S, KUNO G, CASTA-VELEZ A, SATHER GE, et al. The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. P R Health Sci J. 1996. .

GAJIC O, DZIK WH, TOY P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: Benefit or harm?. Crit Care Med. 2006.

GARCIA-RIVERA EJ, RIGAU-PEREZ JG. Dengue severity in the elderly in Puerto Rico. Rev Panam Salud Publica 2003.

GUBLER DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev 1998.

GUZMÁN MG, KOURÍ G. Dengue diagnosis, advances and challenges. Int J Infect Dis 2004.

HAMILTON LC. Logit Regression. In: Hamilton LC, editor. Regression with graphics. A second course in applied statistics. Belmont: Duxbury Press; 1992. .

HARRIS E, PEREZ L, PHARES C, PEREZ M, IDIAQUEZ W, ROCHA J, et al. Fluid Intake and decreased risk for hospitalization Dengue Fever, Nicaragua. Emerging Infectious Diseases 2003.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

KAUTNER I, ROBINSON MJ, KUHNLE U. Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. J Pediatr 1997.

LEELARASAMEE A, CHUPAPRAWAN C, CHENCHITTIKUL M, UDOMPANTHURAT S. Etiologies of acute undifferentiated febrile illness in Thailand. J Med Assoc Thai 2004.

LUM LC, GOH AY, CHAN PW, EL-AMIN AL, LAM SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. J Pediatr. 2002.

MARTÍNEZ E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. Rev Panam Salud Publica 2006.

MARTÍNEZ RA, DÍAZ FA, VILLAR LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. Biomédica 2005.

MARTÍNEZ-VEGA RA, DÍAZ-QUIJANO FA, VILLAR-CENTENO LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. Rev Med Chile 2006.

MÉNDEZ A, GONZÁLEZ G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience. *Biomedica* 2003.

MITRAKUL C, POSHYACHINDA M, FUTRAKUL P, SANGKAWIBHA N, AHANDRIK S. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 1977.

NAVARRETE-ESPINOSA J, GOMEZ-DANTES H, CELIS-QUINTAL JG, VAZQUEZ-MARTINEZ JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. Salud Publica Mex 2005.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Definiciones de Casos. Dengue. Boletín Epidemiológico 2000.

PHUONG CX, NHAN NT, KNEEN R, THUY PT, VAN THIEN C, NGA NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?. Am J Trop Med Hyg. 2004.

RAMIREZ-RONDA CH, GARCIA CD. Dengue in the Western Hemisphere. Infect Dis Clin North Am 1994..

RASSI A JR, RASSI A, LITTLE WC, XAVIER SS, RASSI SG, RASSI AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 2006. .

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

SHIVBALAN S, ANANDNATHAN K, BALASUBRAMANIAN S, DATTA M, AMALRAJ E. Predictors of spontaneous bleeding in Dengue. Indian J Pediatr 2004.

SILARUG N, FOY HM, KUPRADINON S, ROJANASUPHOT S, NISALAK A, PONGSUWANT Y. Epidemic of fever of unknown origin in rural Thailand, caused by influenza A (H1N1) and dengue fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990.

SIQUEIRA JB JR, MARTELLI CM, COELHO GE, SIMPLICIO AC, HATCH DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 2005.

SIVIGILA. Comportamiento por regiones del dengue en el 2001. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica Nº 2. Enero 6 a 12 de 2002. www.col.ops-oms.org/sivigila/2002/BOLE02_02.htm

_____. 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

STEPHENSON JR. The problem with dengue. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005.

UZCATEGUI NY, COMACH G, CAMACHO D, SALCEDO M, CABELLO DE QUINTANA M, JIMÉNEZ M, et al. Molecular epidemiology of dengue virus type 3 in Venezuela. *J Gen Virol* 2003.

VAUGHN DW, GREEN S, KALAYANAROOJ S, INNIS BL, NIMMANNITYA S, SUNTAYAKORN S, et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. J Infect Dis 1997.

WANG WK, CHAO DY, KAO CL, WU HC, LIU YC, LI CM, et al. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. Virology 2003.

WICHMANN O, HONGSIRIWON S, BOWONWATANUWONG C, CHOTIVANICH K, SUKTHANA Y, PUKRITTAYAKAMEE S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. Trop Med Int Health 2004.

WILDER-SMITH A, SCHWARTZ E. Dengue in Travelers. N Engl J Med 2005.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

WILLS BA, ORAGUI EE, STEPHENS AC, DARAMOLA OA, DUNG NM, LOAN HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. Clin Infect Dis 2002.

World Health Organization. Guidelines for treatment of Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever in small hospitals. New Delhi 1999.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ANEXOS

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo A. Variable dependiente: Sangrado espontáneo*. Evaluada durante el seguimiento de los pacientes.

Presentación	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición
Epistaxis	Sangrado nasal espontáneo	Referido por el paciente como un evento de salida de sangre por la nariz no inducido por un estornudo o por manipulación	Nominal
Gingivorragia	Sangrado de encías espontáneo	Síntoma o signo de sangrado en encías no asociadas a la masticación o al cepillado	Nominal
Hematemesis	Vómito con sangre	Referido por el paciente como vómito con sangre o con color similar al del "cuncho del café"	Nominal
Rectorragia	Sangrado de vías digestivas bajas	Sangre rotulante en la deposición	Nominal
Melenas	Expulsión de sangre digerida	Síntoma de deposición negruzca	Nominal
Sangrado genital	Presentación de menorragia o metrorragia	Referido como un sangrado genital intermenstrual o con la menstruación pero aumentado en volumen o duración.	Nominal
Hematuria	Evidencia macroscópica de sangre en orina	Referido por el paciente como orina con sangre constatada a simple vista	Nominal
Púrpura	Hemorragia cutánea (equimosis o petequias) en más del 50% de superficie corporal	Hallazgo evidenciado por el médico encargado de la recolección de datos, durante el examen físico.	Nominal

* Esta variable se define como la aparición de cualquiera de las formas de sangrado que se muestra en el Cuadro. Su evaluación es requerida para el desarrollo de todos los objetivos específicos.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo B. Operacionalización de variables independientes: medidas durante la valoración basal

Variable	**Definición conceptual**	**Definición operativa** (A menos que se especifique lo contrario, se refiere al momento de la captación)	**Escala de medición**	**Objetivo**
Vómito	Regurgitación y expulsión del contenido gástrico	Respuesta a la pregunta: ¿ha vomitado desde el inicio de la enfermedad?	Nominal	3,4
Dolor abdominal	Sensación de dolor en el área abdominal	Respuesta a la pregunta: ¿le ha dolido el abdomen o el "estómago" desde el inicio de la enfermedad?	Nominal	3,4
Diarrea	Aumento en el número de deposiciones o disminución de su consistencia	Percepción del paciente de si le ha aumentado el número de deposiciones o se han tornado blandas o líquidas durante la enfermedad.	Nominal	3,4
Exantema	Erupción cutánea de color rojo de aparición reciente.	Percepción del paciente de aparición de coloración rojiza o “brote” en el cuerpo durante la enfermedad actual	Nominal	3,4
Deshidratación	Disminución del agua en el sistema circulatorio	Sensación de sed y “boca seca”, por parte del paciente, o hallazgo de resequedad bucal en el examen físico.	Nominal	3,4
Temperatura	Expresión del nivel térmico del cuerpo	Parámetro registrado con termómetro digital ubicado en región axilar durante 5 minutos.	Nominal	3,4
Presión Arterial Diastólica	Fuerza sostenida en el interior de las arteriales durante la diástole cardiaca.	Valor en mm de Hg, registrado por un tensiómetro digital empleado en el brazo derecho del paciente, el cual se encuentra en reposo.	Nominal	3,4
Presión de pulso	Diferencia entre la presión arterial diastólica y la sistólica	Diferencia de las dos presiones medidas con tensiómetro digital, con el paciente sentado y el brazalete en el brazo derecho a la altura de la región precordial	De razón	3,4
Torniquete positivo	Prueba de fragilidad capilar	Conteo de 20 o más petequias después de mantener un torniquete en el miembro superior durante 5 minutos al promedio entre la presión sistólica y diastólica	Nominal	2,4
Petequias	Microhemorragias subcutáneas	Presencia de lesiones de coloración rojo-purpúrea, no decolorable a la presión con diámetro menor de 5 mm	Nominal	3,4
Equímosis	Hemorragias cutáneas	Descripción similar a la petequia pero de diámetro mayor o igual a 5 mm	Nominal	3,4
Plaquetas	Concentración de plaquetas por µL de sangre	Número de plaquetas por microlitro de sangre, contadas por un equipo automatizado.	De razón	2,4
Leucocitos	Concentración de leucocitos por µL de sangre	Valor obtenido en un equipo automatizado a partir de una muestra de sangre.	De razón	2,4
Hematocrito	Concentración de glóbulos rojos en sangre	Medida de laboratorio expresada como porcentaje, obtenida mediante un equipo automatizado.	De razón	3,4
TP/control y TPT/control *	Tiempo de protrombina y Tiempo parcial de tromboplastina	Relación entre el tiempo en el que se forma un coagulo en el plasma del paciente y el tiempo del control respectivo.	De razón	2,4

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

.

Anexo C. Variables potencialmente confusoras

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	OBJETIVO
Genero	Género	Respuesta del paciente: Femenino o Masculino	Nominal	4
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Años cumplidos	De razón	4
Tiempo de evolución	Tiempo de enfermedad	Número de horas estimadas desde el inicio de la fiebre hasta la primera valoración en el estudio.	De razón	4
Aspirina Dipirona AINES	Uso del medicamento como analgésico o antipirético	Ingesta o aplicación intramuscular o intravenosa, previa al ingreso, durante el curso del actual SFA.	Nominal	4

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo D. Estimación del presupuesto, por fuentes de financiación (en miles de $).

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	COLCIENCIAS	UIS	
PERSONAL	$ 160.400,00	$ 40.000,00	**$ 200.400,00**
EQUIPOS	$ -	$ 29.617,24	**$ 29.617,24**
SOFTWARE	0	0	**$ -**
MATERIALES	$ 30.000,00	$ -	**$ 30.000,00**
SALIDAS DE CAMPO	$ 40.000,00	0	**$ 40.000,00**
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0	10000	**$ 10.000,00**
PUBLICACIONES Y PATENTES	5200	0	**$ 5.200,00**
SERVICIOS TÉCNICOS	$ 45.000,00	$ -	**$ 45.000,00**
VIAJES	$ -	$ -	**$ -**
CONSTRUCCIONES/INFRAESTRUCTURA	**0**	$ 20.000,00	**$ 20.000,00**
MANTENIMIENTO	**0**	0	**$ -**
TOTAL	**$ 280.600,00**	**$ 99.617,24**	**$ 380.217,24**

Nota: Los montos mencionados en este archivo corresponden a lo que hipotéticamente costaría el trabajo de grado si se desarrollara de forma independiente. Sin embargo, este estudio se anidó en dos proyectos que ya habían recibido financiación de COLCIENCIAS, por lo que el trabajo de grado no necesitó financiamiento adicional.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo E. Consentimientos informados

CONSENTIMIENTO INFORMADO PROYECTO
IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES TEMPRANOS DE SEVERIDAD EN DENGUE CIE-UIS COLCIENCIAS

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

Propósito del estudio
El Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander (CIE- UIS) está conduciendo un estudio para entender porqué algunas personas con Dengue desarrollan Dengue Hemorrágico.

Todas las personas tienen en su sangre proteínas que normalmente aumentan cuando la persona sufre una infección. Estas proteínas se llaman marcadores de inflamación y están aumentadas en algunas personas que sufren Dengue Hemorrágico. Sin embargo, nosotros no sabemos si los niveles de los marcadores de inflamación se elevan antes de la aparición del Dengue Hemorrágico, con suficiente anticipación como para que estos puedan identificar desde el principio del Dengue a aquellas personas que van a enfermar más. Igual ocurre con una serie de hallazgos del examen de sangre, de la historia clínica y el examen físico. Si nosotros encontramos que algunos hallazgos y/o los niveles altos de marcadores de inflamación en la sangre preceden al Dengue Hemorrágico, entonces tendríamos una mejor forma de identificar a las personas que están a riesgo de tener una enfermedad muy grave o morir por Dengue y esto nos ayudaría para darles el tratamiento que evite el desarrollo de estas complicaciones.

Nosotros vamos a comparar registros clínicos y de laboratorio de pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico tomados en las primeras horas de la enfermedad cuando aún no se conocía como iba a evolucionar el paciente. Esto nos ayudará a entender si los hallazgos registrados nos permiten predecir quienes tienen mayor riesgo de sufrir Dengue Hemorrágico.

Quiénes pueden participar
Aproximadamente 1000 personas mayores de 2 años, serán incluidas en el estudio. Ud. está siendo invitado a participar en él y ser seguido por la semana siguiente para conocer la evolución final de su enfermedad. Si Ud. tiene historia de un enfermedades del corazón, diabetes, cáncer, enfermedades de la sangre, como leucemia, u otra enfermedad crónica que le hace tomar medicamentos que reducen la respuesta inflamatoria (Esteroides por Artritis Reumatoidea, por ejemplo), Ud. no puede participar en el estudio.

Procedimientos del estudio
Una vez hayamos verificado que Ud. es elegible para el estudio, nosotros le haremos algunas preguntas sobre la evolución de su enfermedad , como por ejemplo días de fiebre, síntomas y uso de medicamentos. Luego mediremos su estatura, su peso, se le tomará el perímetro de su cintura. Le tomaremos una muestra de sangre de 40 ml (4 cucharadas) en varios tubos. La muestra de sangre se le tomará de una vena en su antebrazo, con equipo nuevo, estéril y no reusable, a fin de evitar el riesgo de infección, la muestra será usada para medir sus niveles de marcadores de inflamación. Una porción de esta muestra será almacenada y podría ser usada en el futuro para otras pruebas, incluyendo pruebas genéticas. Se realizaran visitas diarias en su casa para ver la evolución de la enfermedad. Al octavo día de la enfermedad se le tomará una nueva muestra de sangre para corroborar la infección por el virus dengue que será llevada al laboratorio de virología de la universidad. También se tomará un control diario de muestra de sangre de un dedo en un tubo muy pequeño con el fin de observar si hay algún cambio importante en ese examen que implique que Ud. deba ser remitido al Centro de Salud de donde fue captado para valoración por urgencias. Si durante la visita al médico encuentra algún hallazgo pulmonar importante se le realizará un Radiografía de tórax o una ecografía del pulmón.

Confidencialidad
Nosotros haremos todos los esfuerzos razonables para proteger su privacidad. A Ud. se le asignará un número de código y su nombre será borrado de todas las formas de recolección de datos. Sólo los investigadores tendrán acceso al archivo en el cual se vincula su nombre con su número de código. Los datos colectados en este estudio serán usados sólo para los fines del estudio. Los resultados del estudio se presentarán en la forma de promedios y porcentajes y Ud. no será identificado de forma individual en ningún caso. Si su muestra de sangre almacenada es usada para futuras pruebas, estas pruebas serán anónimas y tendrán que ser aprobadas por un Comité de Ética de Investigación en Sujetos Humanos.

Riesgos y beneficios
Los riesgos para su salud derivados de este estudio son mínimos. Tomar una muestra de sangre resulta en dolor ligero y transitorio y en una pequeña probabilidad de infección, y algunas personas pueden desarrollar un hematoma o morado (una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel), que desaparece aproximadamente en una semana. Sin embargo, los resultados de este estudio nos podrían ayudar a entender mejor y a prevenir el desarrollo del dengue. Ud. y personas como Ud. podrían beneficiarse de su participación.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Nosotros no le daremos los resultados de sus pruebas de marcadores de inflamación por dos razones. Primero, porque no es claro que significado tienen valores altos o bajos de estos marcadores en personas con fiebre de < de 4 días como Ud. Por lo tanto, esta información sería de poco uso para su cuidado clínico. Segundo, porque el propósito de este estudio es desarrollar conocimiento sobre el dengue, no proveer información clínica para Ud.

Costos y compensación
Ud. no recibirá pago alguno por su participación en este estudio, pero todas las pruebas se la harán de forma gratuita

Derecho a rehusar o a abandonar el estudio
Ud. debe estar consciente de que su participación en este estudio es completamente voluntaria. Aún después de dar su aceptación para participar, Ud tendrá el derecho de retirarse del estudio o de negarse a contestar una pregunta o de proveer una muestra de sangre en el momento en que Ud. así lo desee. Más aun, si Ud. decide no participar en el estudio o si Ud. se niega a seguir participando, Ud. recibirá la misma atención y los mismos beneficios que Ud. hubiese recibido si nunca se le hubiese invitado a participar.

Preguntas
Por favor, siéntase en la libertad de hacerme cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Si Ud. tiene alguna pregunta adicional acerca del estudio más adelante Ud. puede contactar al Dr Luis Angel Villar Centeno en el teléfono 8345781. Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en este estudio, Ud. puede contactar al Comité de Ética en La Facultad de Salud de la UIS a los teléfonos 8456325 o 8343125.

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

SI	No	
[ ]	[ ]	Dejar que le tomen la presión arterial, el peso y la talla
[ ]	[ ]	Contestar a las preguntas de una entrevista verbal
[ ]	[ ]	Dar muestra de sangre
[ ]	[ ]	Permitir que su muestra de sangre sea almacenada y usada en estudios futuros, incluyendo pruebas genéticas.

¿Acepta Ud. participar en este estudio voluntariamente? Si [ ] No [ ]

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

Nombre del participante: _____

Fecha [ ][ ][ ] Firma del participante

Nombre del padre o madre: _____ _____
Cédula de ciudadanía: _____ Firma

Declaración del investigador
Yo certifico que le he explicado a esta persona esta investigación, y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del investigador: _____ _____
Firma del investigador

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización

Universidad Industrial de Santander – Universidad del Valle
COLCIENCIAS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Propósito del estudio: El dengue es una infección viral transmitida por los mosquitos que produce fiebre cuya severidad puede ser variable en cada individuo. Debido a que el diagnóstico específico de dengue requiere de la realización de unas pruebas de sangre especiales cuyos resultados se obtienen después de que el paciente ha pasado la etapa aguda de la enfermedad, es decir no son útiles para mejorar el manejo médico. El Grupo de Epidemiología Clínica, adscrito al Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander (CIE- UIS) está conduciendo un estudio para evaluar unos síntomas, hallazgos del examen físico y de laboratorio que permitan diagnosticar tempranamente y de forma clínica al Dengue.

Quiénes pueden participar: Aproximadamente 1300 personas mayores de 5 años, con fiebre de menos de 96 horas serán necesarias en el estudio. Ud. está siendo invitado a participar porque presenta estas condiciones. Ud. Deberá estar dispuesto a ser seguido durante la próxima semana para conocer la evolución de su enfermedad y el corroborar el diagnóstico de dengue. Si Ud. tiene historia de enfermedades tales como diabetes, cáncer, leucemia, VIH positivo o alguna enfermedad autoinmune como Artritis Reumatoidea, Ud. no puede participar en el estudio. En ese caso nosotros le aconsejaremos sobre dónde y qué tan pronto debe buscar asistencia médica.

Procedimientos del estudio

Una vez verifiquemos que Ud. es elegible para el estudio, nosotros le haremos algunas preguntas sobre la evolución de su enfermedad, como por ejemplo días de fiebre, síntomas y uso de medicamentos. Luego se le realizará un examen físico completo, que incluye una prueba de torniquete. Finalmente, se le tomará una muestra de sangre de 20 ml (4 cucharadas) en una vena de su antebrazo, con equipo nuevo, estéril y no reutilizable, a fin de

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

evitar el riesgo de infección. La muestra de sangre será usada para realizar un cuadro hemático, pruebas de coagulación, medir enzimas hepáticas y hacer el diagnóstico de la causa de su fiebre. Posteriormente, Ud. será valorado diariamente, al menos hasta el sexto día después del inicio de la fiebre o hasta que su condición clínica lo requiera. En el caso que sea hospitalizado este procedimiento se realizará por el equipo de salud del estudio en el sitio donde se encuentre. Además, se visitará en su domicilio para un último control 15 días después del inicio de la enfermedad y se tomará una última muestra de sangre, que será utilizada para confirmar la infección por dengue.

Confidencialidad

Toda la información obtenida será maneja por los investigadores protegiendo su privacidad; a Ud. se le asignará un código y su nombre será borrado de las bases de datos, sólo los investigadores tendrán acceso al archivo en el cual se vincula su nombre con su código. Los datos del estudio se presentarán en forma de promedios y porcentajes y Ud. no será identificado de forma individual en ningún caso.

Riesgos y beneficios

Los riesgos de este estudio incluyen que al tomar la muestra de sangre se produzca un ligero dolor, transitorio, con una probabilidad mínima de infección y algunas personas pueden desarrollar un morado o hematoma pequeño (pequeña cantidad de sangre debajo de la piel), que desaparece en una semana. Sin embargo, su participación en este estudio nos podrá ayudar a diagnosticar mejor y tempranamente el dengue y las complicaciones de este que pueden ocasionar hospitalización.

Costo y compensación

Ud. no recibirá pago alguno por su participación en el estudio, pero todas las valoraciones médicas realizadas y las pruebas sanguíneas serán gratuitas, al igual que las visitas domiciliarias hechas por el personal de salud del estudio.

Nosotros le daremos los resultados de su cuadro hemático pero no los datos de las pruebas enzimáticas, ni de coagulación porque no es claro que significado tienen valores altos o bajos de estos marcadores en Dengue. Tampoco el resultado de las pruebas de diagnóstico de la infección por que su realización es demorada.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Derecho a Rehusar o Abandonar el estudio

Ud. Debe saber que su participación en el estudio es totalmente voluntaria. En caso de no aceptar participar en él, la conducta de su médico y del 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 Ud. tendrá el derecho de retirarse del estudio o de negarse a contestar una pregunta o de proveer una muestra de sangre en el momento que Ud. lo desee.

Preguntas

Por favor, siéntase en la libertad de hacerme cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Además, si Ud. tiene alguna pregunta adicional acerca del estudio más adelante, Ud. puede contactar al Dr. Luis Angel Villar Centeno (Investigador principal) o al médico Fredi Alexander Díaz Quijano (Coordinador del proyecto) en el teléfono 6345781 o 6344000 ext. 3204 - 3205. Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en este estudio, Ud. puede contactar al Comité de Ética en 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, Ud. está aceptando que entiende la información que se le ha dado y que está de acuerdo en participar como un sujeto de investigación en este estudio. Ud. está de acuerdo en:

Si	No	Dejar que le tomen la presión arterial, peso, talla y le realicen un examen físico
Si	No	Contestar a las preguntas de una entrevista verbal
Si	No	Dar muestra de sangre
Si	No	Permitir una visita domiciliaria para el último control médico

¿Acepta Ud. participar en este estudio voluntariamente? Si ☐ No ☐

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

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Nombre del participante: _____
Cédula: _____ _____
Fecha | | | | Firma del participante

Nombre del padre o madre: _____ ___
Cédula de ciudadanía: _____ Firma

Nombre del Testigo: _____ Relación: _____
Cédula: _____ _____
Dirección: _____ Firma del participante

Nombre del Testigo: _____ Relación: _____
Cédula: _____ _____
Dirección: _____ Firma del participante

Declaración del investigador

Yo certifico que le he explicado a esta persona esta investigación, y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del investigador: _____ _____
Firma del investigador

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo F. Copia de carta de aprobación del Comité de Ética

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

6811

Bucaramanga, 1° de octubre de 2007

Doctor
FREDI ALEXANDER DIAZ QUIJANO
Maestría en Epidemiología
Facultad de Salud
UIS/Presente

Cordial saludo doctor Díaz Quijano:

Después de evaluado y aprobado el proyecto: "**Predictores de sangrado espontáneo en pacientes con síndrome febril agudo de un área endémica de dengue**", en sus aspectos técnico-científicos por el comité asesor de postgrado de la Maestría en Epidemiología y el Comité de Ética para la Investigación Científica, este ha quedado inscrito en esta oficina bajo el código **EP07032.**

Igualmente, se solicita hacer llegar a esta dependencia un informe de los avances al finalizar el estudio

Atentamente.

CLARA ISABEL GONZÁLEZ RUGELES
Directora (e) de Investigación y Extensión
Facultad de Salud - UIS

Copia: Dra. Myriam Orostegui Arenas, Coordinadora Maestría en Epidemiología
Dra. Mary Lupe Ángulo de Meza, Directora Dpto. Salud Pública

ccp:

Ciudad Universitaria - Carrera 27 calle 9
PBX: (7)6344000 - FAX: (7)635 1946 - A. A. 678 - www.uis.edu.co
Bucaramanga - Colombia

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo G. Evaluación de diferentes modelos de regresión binomial empleando la metodología de selección *Step Wise Forward*.

Glosario de variables mostradas en las salidas de STATA

Variable	Significado
sanespse:	Sangrado espontáneo durante el seguimiento (Variable dependiente).
segundCH:	Captación en consultorios (segundo proyecto).
AGE12a45:	Grupo de edad entre de 12 a 45 años (comparado con otras edades).
genero:	Género masculino.
HoraEnfe:	Tiempo de enfermedad (en horas) desde el inicio de la fiebre hasta el ingreso al estudio.
asa1000o:	Uso de ≥1 gramo de aspirina en la enfermedad actual (desde el inicio de la fiebre hasta el ingreso al estudio).
dipirona:	Uso de dipirona en la enfermedad actual.
AINES:	Uso de cualquier AINE en la enfermedad actual.
exantema:	Exantema referido por el paciente como enrojecimiento o “brote” de la piel.
Leume45:	Primer recuento de leucocitos <4.500/µL.
Plqme90:	Primer recuento de plaquetas <90.000/µL.
Tema38:	Temperatura mayor de 38ºC
exantema1:	Signo de exantema, evidenciado por el médico.
RTPma105:	Relación TP/control >1,05.
vom:	Vómito.
Cefalea:	Cefalea.
DHT:	Deshidratación.
tos	Tos.
Z	Valores predichos por el modelo escogido.
Puntaje	Variable con el puntaje de cada paciente en la escala pronóstica
Gr4AgeTTExVoLe45PLT90	Variable ordinal que indica las categorías de riesgo, basadas a su vez en el puntaje de la escala.
SanSinGe	Sangrado espontáneo no genital documentado durante el seguimiento.

Nota: A continuación se muestran las salidas de STATA de los modelos evaluados. Se omitieron las iteraciones.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
729
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
720
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  486.9500124                   (1/df) Deviance =
.6763195
Pearson          =   774.076011                   (1/df) Pearson  =
1.075106

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
4259.055

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |    1.19103   .1962424     1.06   0.289     .8623282
1.645025
    AGE12a45 |    2.69893   .7830884     3.42   0.001     1.528331
4.76613
      genero |   .9044698   .1550121    -0.59   0.558     .6464149
1.265543
    HoraEnfe |   .9913568   .0057257    -1.50   0.133      .980198
1.002643
    asa1000o |   4.242707   .6464365     9.49   0.000     3.147389
5.719205
    dipirona |   .7078505   .2500978    -0.98   0.328     .3541562
1.414778
       AINES |    1.06784   .1751641     0.40   0.689     .7742452
1.472766
    exantema |   2.196559   .4179926     4.14   0.000     1.512739
3.189493
------------------------------------------------------------------------------



. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
690
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
680
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  448.7450007                   (1/df) Deviance =
.6599191
Pearson          =  668.0280652                   (1/df) Pearson  =
.9823942
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC            = -
3996.205

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.163593   .2483164     0.71   0.478     .7658621
1.767875
    AGE12a45 |   2.301334   .6755342     2.84   0.005     1.294547
4.091114
      genero |   .8551437   .1810096    -0.74   0.460       .56476
1.294835
    HoraEnfe |   .9940332    .006109    -0.97   0.330     .9821316
1.006079
    asa1000o |   4.800926   1.154152     6.53   0.000     2.997054
7.690515
    dipirona |   .7623176   .2697262    -0.77   0.443     .3810311
1.525146
       AINES |   1.108062    .214723     0.53   0.596     .7579073
1.619989
    exantema |   1.786731   .3511745     2.95   0.003     1.215511
2.62639
     Leume45 |   1.984205   .4900353     2.77   0.006     1.222833
3.219632
------------------------------------------------------------------------------

. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
690
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
679
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  444.7090077                   (1/df) Deviance =
.654947
Pearson          =  672.5232606                   (1/df) Pearson  =
.9904614

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC            = -
3993.705
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.130123   .2396386     0.58   0.564     .7458156
1.712458
    AGE12a45 |   2.293752   .6686909     2.85   0.004     1.295383
4.061578
      genero |   .8200487   .1718944    -0.95   0.344     .5437699
1.236699
    HoraEnfe |   .9913878   .0057087    -1.50   0.133     .9802619
1.00264
    asa1000o |   4.964918   1.147509     6.93   0.000     3.156309
7.809885
    dipirona |   .7554194   .2650911    -0.80   0.424      .379739
1.502765
       AINES |   1.118639   .2037819     0.62   0.538     .7827574
1.598648
    exantema |   1.713213   .3249473     2.84   0.005     1.181308
2.48462
     Leume45 |   1.914977     .47344     2.63   0.009     1.179562
3.108896
     Plqme90 |    2.13704   .6478916     2.50   0.012     1.179646
3.871448
------------------------------------------------------------------------------


. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90  Tema38, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
688
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
676
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  430.2583332                   (1/df) Deviance =
.6364768
Pearson          =  673.7002081                   (1/df) Pearson  =
.9965979

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
3986.583

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.052703    .226157     0.24   0.811     .6909364
1.603885
    AGE12a45 |   2.297935   .6707125     2.85   0.004     1.296858
4.07177
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
      genero |   .8223553   .1301457    -1.24   0.217     .6030435
1.121425
    HoraEnfe |   .9956913   .0052023    -0.83   0.409      .985547
1.00594
    asa1000o |   5.501989   1.134068     8.27   0.000     3.673418
8.240793
    dipirona |   .7100778   .2449314    -0.99   0.321     .3611569
1.396098
       AINES |   1.229922   .1832466     1.39   0.165     .9184524
1.647018
    exantema |    1.80764   .3331156     3.21   0.001     1.259652
2.594018
     Leume45 |   1.933908   .4637912     2.75   0.006     1.208648
3.094365
     Plqme90 |   1.778176    .441708     2.32   0.020     1.092778
2.89346
      Tema38 |   2.753938   .7080896     3.94   0.000     1.663774
4.558419
------------------------------------------------------------------------------
. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90  Tema38 exantema1, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
688
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
675
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  429.2279304                   (1/df) Deviance =
.6358932
Pearson          =  682.0185227                   (1/df) Pearson  =
1.010398

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             =  -
3981.08

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.012642   .2204134     0.06   0.954     .6609702
1.551422
    AGE12a45 |   2.281253   .6659262     2.83   0.005     1.287351
4.042498
      genero |    .807706   .1252219    -1.38   0.168     .5960575
1.094507
    HoraEnfe |   .9955219   .0048919    -0.91   0.361     .9859799
1.005156
    asa1000o |   5.727193   1.168372     8.55   0.000     3.839662
8.542611
    dipirona |   .7030621   .2421134    -1.02   0.306     .3579856
1.380771
       AINES |   1.228194   .1718948     1.47   0.142     .9335444
1.615842
    exantema |   1.810202   .3028663     3.55   0.000     1.304103
2.51271
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
     Leume45 |    1.87529   .4545141     2.59   0.009     1.166172
3.015603
     Plqme90 |   1.705664   .4254552     2.14   0.032     1.046098
2.781085
      Tema38 |   2.687811   .6920959     3.84   0.000     1.622629
4.452236
   exantema1 |   1.202735   .1976859     1.12   0.261     .8714918
1.659879
------------------------------------------------------------------------------

. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90  Tema38   RTPma105, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
583
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
570
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  350.9545985                   (1/df) Deviance =
.6157098
Pearson          =  568.5051228                   (1/df) Pearson  =
.9973774

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
3278.912

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |    1.02433   .2562182     0.10   0.923     .6273747
1.67245
    AGE12a45 |   2.512175   .8729213     2.65   0.008     1.271386
4.963891
      genero |    .850063   .2070058    -0.67   0.505     .5274339
1.370043
    HoraEnfe |    .995489   .0063327    -0.71   0.477     .9831542
1.007979
    asa1000o |   6.864962   1.933986     6.84   0.000       3.9522
11.92442
    dipirona |   .7840324   .2987872    -0.64   0.523     .3714918
1.654698
       AINES |   1.186908   .2505789     0.81   0.417     .7847156
1.795238
    exantema |   1.848671   .3791557     3.00   0.003     1.236748
2.763363
     Leume45 |   1.894366   .5192513     2.33   0.020     1.106999
3.241759
     Plqme90 |   1.936926   .5611169     2.28   0.022     1.097804
3.417445
      Tema38 |   2.719288   .8042527     3.38   0.001     1.523018
4.85518
    RTPma105 |   1.402536   .3482176     1.36   0.173     .8621451
2.281644
------------------------------------------------------------------------------
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90  Tema38 vom, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
672
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  427.0618652                   (1/df) Deviance =
.6355087
Pearson          =  656.7071579                   (1/df) Pearson  =
.9772428

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
3960.708
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.105133   .2360331     0.47   0.640     .7271365
1.679629
    AGE12a45 |   2.236017   .6533829     2.75   0.006     1.261093
3.964636
      genero |    .793439   .1217911    -1.51   0.132     .5872946
1.071941
    HoraEnfe |   .9955024   .0046344    -0.97   0.333     .9864605
1.004627
    asa1000o |   5.348047   1.079199     8.31   0.000     3.601046
7.942583
    dipirona |   .7151776   .2494768    -0.96   0.337     .3609837
1.416903
       AINES |   1.123779    .203466     0.64   0.519     .7880732
1.60249
    exantema |   1.704113   .2581165     3.52   0.000     1.266396
2.293122
     Leume45 |   1.887927   .4399686     2.73   0.006      1.19569
2.980931
     Plqme90 |   1.780613    .449262     2.29   0.022     1.085938
2.919672
      Tema38 |   2.712089   .6958418     3.89   0.000     1.640253
4.484325
         vom |   1.385408   .2272436     1.99   0.047     1.004519
1.910721
------------------------------------------------------------------------------

. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90  Tema38 vom  cefalea, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
671
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
Deviance         =  426.8778479                  (1/df) Deviance =
.6361816
Pearson          =  657.5559316                  (1/df) Pearson  =
.9799641

Variance function: V(u) = u*(1-u)                [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                  [Log]

                                                 BIC             = -
3954.362
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.105543    .235827     0.47   0.638     .7277852
1.679377
    AGE12a45 |   2.209868   .6479133     2.70   0.007     1.243947
3.925825
      genero |   .8012858   .1231726    -1.44   0.150     .5928459
1.083012
    HoraEnfe |   .9955241   .0046457    -0.96   0.336     .9864602
1.004671
    asa1000o |   5.583438   1.124189     8.54   0.000     3.762858
8.284867
    dipirona |   .7109018   .2478303    -0.98   0.328     .3589788
1.407831
       AINES |    1.12622    .204041     0.66   0.512     .7896017
1.606342
    exantema |   1.708637   .2596228     3.53   0.000     1.268563
2.301376
     Leume45 |   1.880042     .44183     2.69   0.007     1.186113
2.97995
     Plqme90 |   1.770223   .4485637     2.25   0.024     1.077305
2.908823
      Tema38 |   2.667561    .688622     3.80   0.000     1.608346
4.424348
         vom |   1.375219   .2270195     1.93   0.054     .9950766
1.900584
     cefalea |   1.332692   .7364442     0.52   0.603     .4511872
3.936433
------------------------------------------------------------------------------
. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90  Tema38 vom  DHT, rr

Generalized linear models                        No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring            Residual df     =
671
                   (IRLS EIM)                    Scale parameter =
1
Deviance         =    427.06135                  (1/df) Deviance =
.6364551
Pearson          =  656.4666412                  (1/df) Pearson  =
.9783407

Variance function: V(u) = u*(1-u)                [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                  [Log]
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
                                                BIC            = -
3954.179
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.102386   .2355063     0.46   0.648     .7252513
1.675632
    AGE12a45 |   2.233453   .6532288     2.75   0.006     1.258988
3.962158
      genero |   .7891002    .121037    -1.54   0.123     .5842109
1.065846
    HoraEnfe |   .9954017   .0046243    -0.99   0.321     .9863795
1.004507
    asa1000o |   5.355787   1.218546     7.38   0.000     3.428928
8.36543
    dipirona |   .7178662   .2506572    -0.95   0.342     .3621009
1.423172
       AINES |   1.123627    .203235     0.64   0.519     .7882461
1.601705
    exantema |   1.704215   .2577994     3.52   0.000     1.266956
2.292382
     Leume45 |   1.890458   .4402781     2.73   0.006     1.197641
2.98406
     Plqme90 |    1.78473   .4538209     2.28   0.023     1.084249
2.937757
      Tema38 |   2.695546    .706916     3.78   0.000      1.61219
4.506892
         vom |   1.382087   .2265105     1.97   0.048     1.002378
1.905631
         DHT |   1.026259   .2154126     0.12   0.902      .680126
1.548549
------------------------------------------------------------------------------

. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
AINES exantema  Leume45  Plqme90  Tema38 vom  tos, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
671
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  427.0383182                   (1/df) Deviance =
.6364207
Pearson          =  657.0586948                   (1/df) Pearson  =
.9792231

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC            = -
3954.202
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
    segundCH |    1.10523   .2362314     0.47   0.640      .726971
1.680305
    AGE12a45 |   2.236053   .6537006     2.75   0.006     1.260773
3.965767
      genero |   .7946079   .1219643    -1.50   0.134      .588169
1.073504
    HoraEnfe |   .9956537   .0046651    -0.93   0.353     .9865522
1.004839
    asa1000o |   5.324432   1.204975     7.39   0.000     3.416941
8.29677
    dipirona |   .7153826   .2495264    -0.96   0.337     .3611088
1.417224
       AINES |   1.122151   .2033577     0.64   0.525     .7866751
1.60069
    exantema |    1.70801   .2607679     3.51   0.000     1.266294
2.303809
     Leume45 |   1.881662   .4404919     2.70   0.007     1.189262
2.977183
     Plqme90 |     1.7613   .4662809     2.14   0.033     1.048308
2.959223
      Tema38 |    2.71326   .6968251     3.89   0.000     1.640152
4.488475
         vom |   1.380623   .2273825     1.96   0.050     .9997378
1.906621
         tos |   .9861183   .2131738    -0.06   0.948     .6455365
1.506389
------------------------------------------------------------------------------
```

Comparación de casos predichos por el modelo multivariado de regresión binomial (incluye dipirona y AINES) y casos observados.*

Deciles	n	Predichos	Observados
1	69	1,75	0
2	68	2,72	2
3	69	3,55	4
4	68	4,16	8
5	69	5,08	4
6	68	6,25	6
7	69	7,72	11
8	68	9,43	12
9	69	12,40	8
10	68	24,74	22
Total	685	77,79	77

** Chi cuadrado de Hosmer-Lemeshow (8 grados de libertad)= 10,85; p=0,21.*

Al sacar la variable AINES se obtiene:

```
xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o dipirona
exantema  Leume45  Plqme90  Tema38 vom, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
673
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
                  (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  427.4400872                  (1/df) Deviance =
.6351264
Pearson          =  657.6977839                  (1/df) Pearson  =
.9772627

Variance function: V(u) = u*(1-u)                [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                  [Log]

                                                 BIC             = -
3966.859

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.116051   .2382251     0.51   0.607     .7345002
1.695805
    AGE12a45 |   2.247016   .6566689     2.77   0.006     1.267216
3.984388
      genero |   .8193493   .1095018    -1.49   0.136     .6305368
1.064701
    HoraEnfe |   .9952428   .0045583    -1.04   0.298     .9863486
1.004217
    asa1000o |   5.406918    1.09378     8.34   0.000     3.637122
8.037883
    dipirona |   .7077224   .2475792    -0.99   0.323     .3565259
1.404865
    exantema |   1.670741   .2380444     3.60   0.000     1.263663
2.208955
     Leume45 |   1.874537   .4329007     2.72   0.007     1.192119
2.947598
     Plqme90 |   1.783634   .4489052     2.30   0.021     1.089119
2.921032
      Tema38 |   2.686161   .6831076     3.89   0.000     1.631797
4.421789
         vom |   1.456459   .1695999     3.23   0.001     1.159254
1.82986
------------------------------------------------------------------------------
```

Luego, al sacar la variable dipirona llegamos al modelo escogido (Ver siguiente anexo).

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo H. Modelo final, prueba de Tiasis y prueba de Hosmer-Lemeshow.

```
binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o exantema Tema38
vom Leume45  Plqme90, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
674
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =   428.454036                   (1/df) Deviance =
.6356885
Pearson          =   661.503729                   (1/df) Pearson  =
.9814595

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
3972.374

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.159737   .2437917     0.70   0.481     .7681143
1.751028
    AGE12a45 |   2.221996   .6485414     2.74   0.006     1.254008
3.937189
      genero |   .8161198   .1100747    -1.51   0.132     .6265382
1.063066
    HoraEnfe |   .9952249   .0046376    -1.03   0.304     .9861767
1.004356
    asa1000o |   5.712734   1.110026     8.97   0.000     3.903456
8.360625
    exantema |   1.660312    .238509     3.53   0.000     1.252887
2.200227
      Tema38 |   2.629788   .6690518     3.80   0.000     1.597217
4.329894
         vom |   1.457989   .1707187     3.22   0.001     1.159005
1.8341
     Leume45 |   1.874351   .4354267     2.70   0.007     1.188803
2.955234
     Plqme90 |   1.799999   .4499581     2.35   0.019     1.102787
2.938008
------------------------------------------------------------------------------

. predict Z
. binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o exantema
Tema38 vom Leume45  Plqme90 Z2, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
673
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
Deviance         =  428.1215967                  (1/df) Deviance =
.6361391
Pearson          =  647.9416953                  (1/df) Pearson  =
.9627663

Variance function: V(u) = u*(1-u)                [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                  [Log]
                                                 BIC             = -
3966.177

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.148854   .2480963     0.64   0.521     .7523963
1.754214
    AGE12a45 |   2.168585   .6523888     2.57   0.010     1.202553
3.910647
      genero |   .7950649   .1275318    -1.43   0.153     .5805857
1.088777
    HoraEnfe |    .997219    .006054    -0.46   0.646     .9854236
1.009156
    asa1000o |   4.583431   2.589701     2.69   0.007     1.514433
13.87175
    exantema |   1.577214   .3452192     2.08   0.037     1.027024
2.422149
      Tema38 |   2.359688   .7981069     2.54   0.011     1.216064
4.578811
         vom |   1.376327   .2320574     1.89   0.058      .989017
1.915312
     Leume45 |   1.811323   .4633283     2.32   0.020     1.097141
2.990401
     Plqme90 |    1.52566    .596534     1.08   0.280     .7089857
3.283055
           Z |   1.228221   .7750374     0.33   0.745      .356572
4.230635
------------------------------------------------------------------------------
```

Comparación entre los casos predichos por el modelo final y los casos observados.*

Deciles	n	Predichos	Observados
1	69	1,79	0
2	68	2,74	2
3	69	3,53	4
4	68	4,10	7
5	69	5,19	5
6	68	6,31	6
7	69	7,64	12
8	68	9,44	9
9	69	12,49	11
10	68	24,57	21
Total	685	77,81	77

** Chi cuadrado de Hosmer-Lemeshow (8 grados de libertad)= 8,17; p=0,42.*

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Coeficientes de regresión del modelo escogido (considerados para asignar un puntaje a cada predictor):

```
. xi: binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o exantema
Leume45  Plqme90  Tema38 vom

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
674
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  430.6177936                   (1/df) Deviance =
.6388988
Pearson          =  651.0582031                   (1/df) Pearson  =
.9659617

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u/(1-u))             [Logit]

                                                  BIC             = -
3970.211

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   .2118449    .260399     0.81   0.416    -.2985277
.7222175
    AGE12a45 |   .9119273   .3251629     2.80   0.005     .2746197
1.549235
      genero |  -.2376315   .2598394    -0.91   0.360    -.7469075
.2716444
    HoraEnfe |  -.0032796   .0079391    -0.41   0.680    -.0188399
.0122808
    asa1000o |   2.166915   .8387655     2.58   0.010     .5229647
3.810865
    exantema |   .5569688   .2662113     2.09   0.036     .0352043
1.078733
     Leume45 |   .7931357    .294361     2.69   0.007     .2161988
1.370073
     Plqme90 |   .6707733   .4911039     1.37   0.172    -.2917726
1.633319
      Tema38 |   1.172739   .3879185     3.02   0.003     .4124326
1.933045
         vom |   .4509085   .2672873     1.69   0.092    -.0729651
.974782
       _cons |  -3.556457   .6618335    -5.37   0.000    -4.853627   -
2.259287
------------------------------------------------------------------------------
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo I. Modelo para predecir sangrado no genital.

Con el interés de saber si la utilidad de los predictores de sangrado espontáneo se afectaba por la inclusión del sangrado genital dentro de la definición del desenlace, se evaluaron las variables incluidas en el modelo como predictores de sangrado no genital.

```
binreg  SanSinGe segundCH  AGE12a45 genero  HoraEnfe  asa1000o exantema
Leume45  Plqme90  Tema38 vom, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
685
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
674
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  333.4568177                   (1/df) Deviance =
.4947431
Pearson          =  661.5424946                   (1/df) Pearson  =
.9815171

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
4067.371

------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    SanSinGe | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.196158   .3010361     0.71   0.477     .7304113
1.958889
    AGE12a45 |   1.695286   .5535016     1.62   0.106     .8939855
3.214813
      genero |   1.385857   .3450745     1.31   0.190     .8506911
2.257695
    HoraArre |   .9998119   .0060276    -0.03   0.975     .9880676
1.011696
    asa1000o |   11.00286   3.491747     7.56   0.000     5.907147
20.49433
    exantema |   1.603965   .3586901     2.11   0.035     1.034768
2.486261
     Leume45 |   1.969893   .5320202     2.51   0.012     1.160256
3.344502
     Plqme90 |   1.556237   .4687441     1.47   0.142     .8623642
2.808411
      Tema38 |   3.223552   .9327929     4.04   0.000     1.828202
5.683884
         vom |    2.03301    .446617     3.23   0.001     1.321738
3.127042
------------------------------------------------------------------------------
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Se observó que, aunque la edad y las plaquetas perderían la significancia estadística, todos los predictores permanecerían en el modelo con valores de p inferiores a 0,15. Dado que el número de eventos se reduciría de 77 a 56, es posible que la perdida de significancia se deba esencialmente a una disminución de poder.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo J. Aplicación de la escala y evaluación de las categorías de riesgo, luego de excluir a los pacientes que recibieron 1 gramo o más de ASA.

Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo a la puntuación en la escala pronóstica seleccionada (excluyendo a quienes usaron ≥ 1 gramo de ASA). *

Categoría de riesgo	Puntaje	n	Eventos (%) †
Bajo	0	62	0 (0)
	1	198	11 (5,56)
Promedio	2	211	21 (9,95)
	3	135	23 (17,04)
Elevado	4	52	11 (21,15)
	5	15	4 (26,67)
Alto	6	4	3 (75)
	7	1	1 (100)

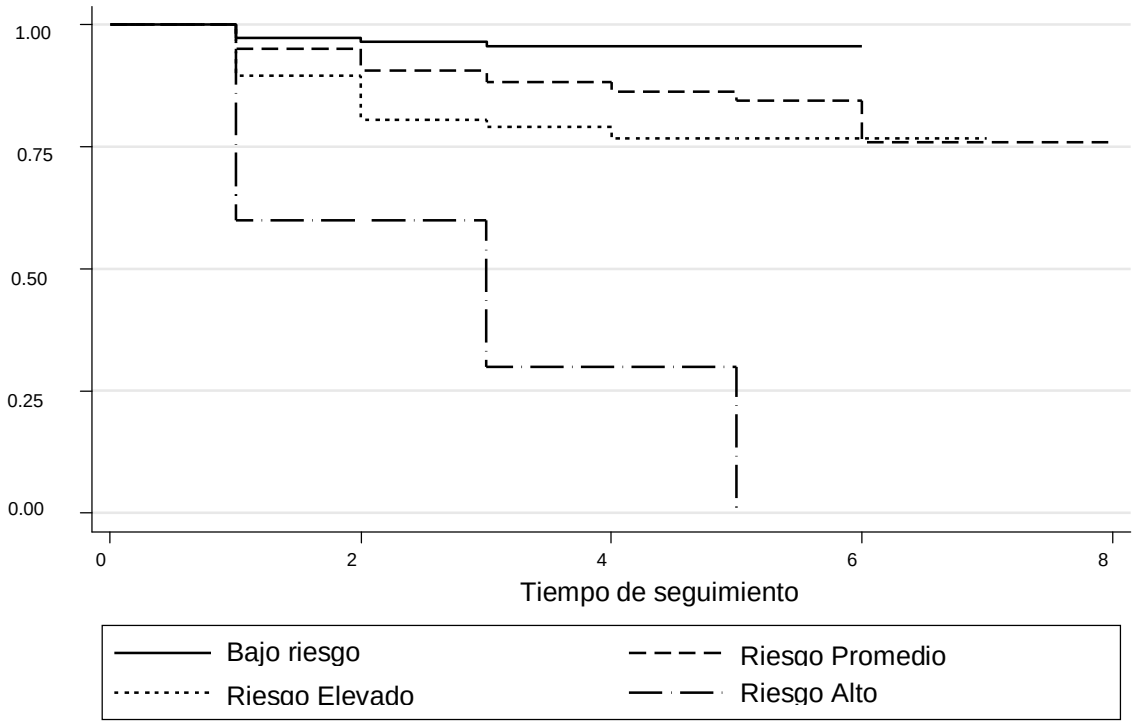
** Escala compuesta por Temperatura >38ºC (dos puntos), vómito, exantema (síntoma), edad de 12 a 45 años, plaquetas <90.000/µL y leucocitos <4.500/µL.*
† Asociación entre el puntaje y el riesgo de sangrado: *Chi^2 (7 grados de libertad) = 53,34; p = <0,00001.*

Riesgo de sangrado espontáneo de acuerdo grupos basados en la escala pronóstica (excluyendo a quienes usaron ≥ 1 gramo de ASA).

Grupo de riesgo	Eventos / n	Riesgo - %	Chi^2 *	RR †	(IC95%)	Valor p
Total						
Bajo	11 / 260	4,23		1		-
Promedio	44 / 346	12,72		3,01	(1,58 – 5,7)	0,001
Elevado	15 / 67	22,39	46,72 (3); p<0,00001	5,29	(2,55 – 10,98)	<0,001
Alto	4 / 5	80		18,91	(9,15 – 39,06)	<0,001
Dengue						
Bajo	2 / 47	4,26		1		-
Promedio	14 / 113	12,39		2,91	(0,69 – 12,31)	0,15
Elevado	8 / 29	27,59	25,79 (3); p=0,00001	6,48	(1,48 – 28,44)	0,01
Alto	4 / 5	80		18,8	(4,52 – 78,17)	<0,001
Sin dengue						
Bajo	8 / 168	4,76		1		-
Promedio	22 / 159	13,84	9,99 (2); p=0,007	2,91	(1,33 – 6,34)	0,007
Elevado	5 / 27	18,52		3,89	(1,37 – 11,01)	0,01
Alto	0/0			-		-

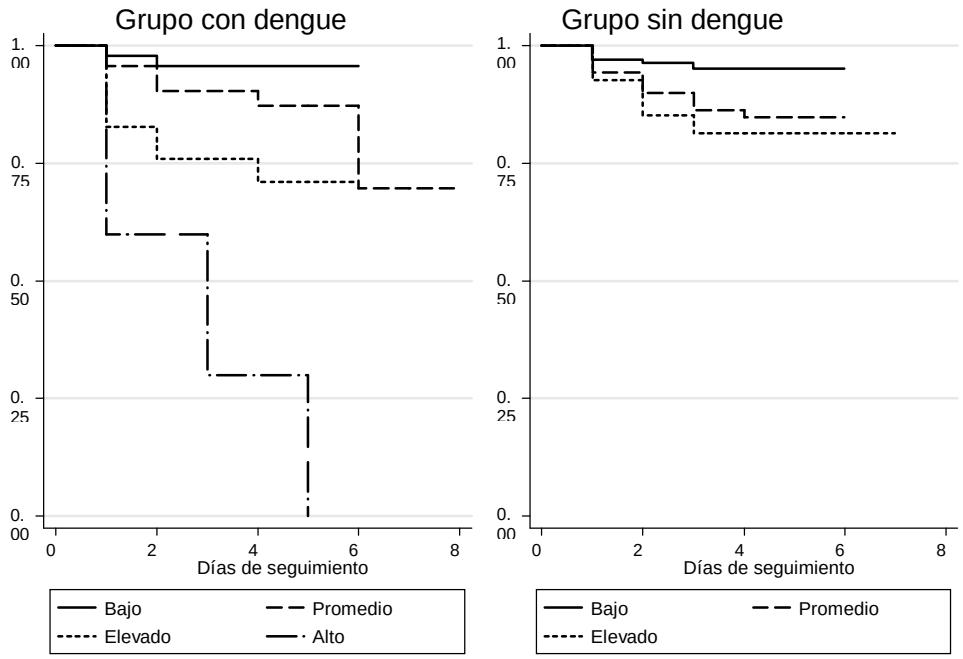
PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Curvas de Kaplan-Meier, según grupos de riesgo. n=678 (excluyendo a quienes usaron ≥ 1 gramo de ASA).



PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Curvas de Kaplan-Meier según grupos de riesgo y de acuerdo al estado de infección por dengue (excluyendo a quienes usaron ≥ 1 gramo de ASA).



PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo K. Relación entre la clasificación derivada de la escala y el riesgo de sangrado en dos grupos de edad.

En menores de 23 años:

```
. xi: binreg sanespse i.Gr4AgeTTExVoLe45PLT90 if edad<23, rr
i.Gr4AgeTTEx~90   _IGr4AgeTTE_1-4     (naturally coded; _IGr4AgeTTE_1
omitted)

Generalized linear models                         No. of obs      =
336
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
332
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  241.7358978                   (1/df) Deviance =
.7281202
Pearson          =  332.9864363                   (1/df) Pearson  =
1.002971

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]
                                                  BIC             = -
1689.545
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
_IGr4AgeTT~2 |   3.704591   1.603409     3.03   0.002     1.586083
8.65276
_IGr4AgeTT~3 |   4.491228   2.279138     2.96   0.003     1.661157
12.14282
_IGr4AgeTT~4 |    22.3298   8.899364     7.79   0.000     10.22457
48.76682
------------------------------------------------------------------------------

. tab Gr4AgeTTExVoLe45PLT90 sanespse if edad<23, row chi2

Gr4AgeTTEx |
VoLe45PLT9 |       sanespse
         0 |         0          1 |     Total
-----------+----------------------+----------
         1 |       122          6 |       128
           |     95.31       4.69 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         2 |       138         29 |       167
           |     82.63      17.37 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         3 |        30          8 |        38
           |     78.95      21.05 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         4 |         0          3 |         3
           |      0.00     100.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
     Total |       290         46 |       336
           |     86.31      13.69 |    100.00

          Pearson chi2(3) =  31.3449   Pr = 0.000
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Con edad ≥23 años:

```
. xi: binreg sanespse i.Gr4AgeTTExVoLe45PLT90 if edad>22, rr
i.Gr4AgeTTEx~90   _IGr4AgeTTE_1-4     (naturally coded; _IGr4AgeTTE_1
omitted)


Generalized linear models                         No. of obs      =
349
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
345
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =   195.254533                   (1/df) Deviance =
.5659552
Pearson          =  348.9645531                   (1/df) Pearson  =
1.011491

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
1824.745
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
_IGr4AgeTT~2 |   2.655738   1.308151     1.98   0.047     1.011356
6.973747
_IGr4AgeTT~3 |   6.517241   3.575076     3.42   0.001     2.223984
19.09836
_IGr4AgeTT~4 |       13.5   11.23456     3.13   0.002     2.642241
68.97553
------------------------------------------------------------------------------
```

```
. tab Gr4AgeTTExVoLe45PLT90 sanespse if edad>22, row chi2
Gr4AgeTTEx |
VoLe45PLT9 |       sanespse
         0 |         0          1 |     Total
-----------+----------------------+----------
         1 |       130          5 |       135
           |     96.30       3.70 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         2 |       165         18 |       183
           |     90.16       9.84 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         3 |        22          7 |        29
           |     75.86      24.14 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         4 |         1          1 |         2
           |     50.00      50.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
     Total |       318         31 |       349
           |     91.12       8.88 |    100.00

          Pearson chi2(3) =  17.1958   Pr = 0.001
```

Se observa que se mantiene la asociación entre la clasificación del riesgo y la incidencia de sangrado espontáneo en ambos grupos de edad.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

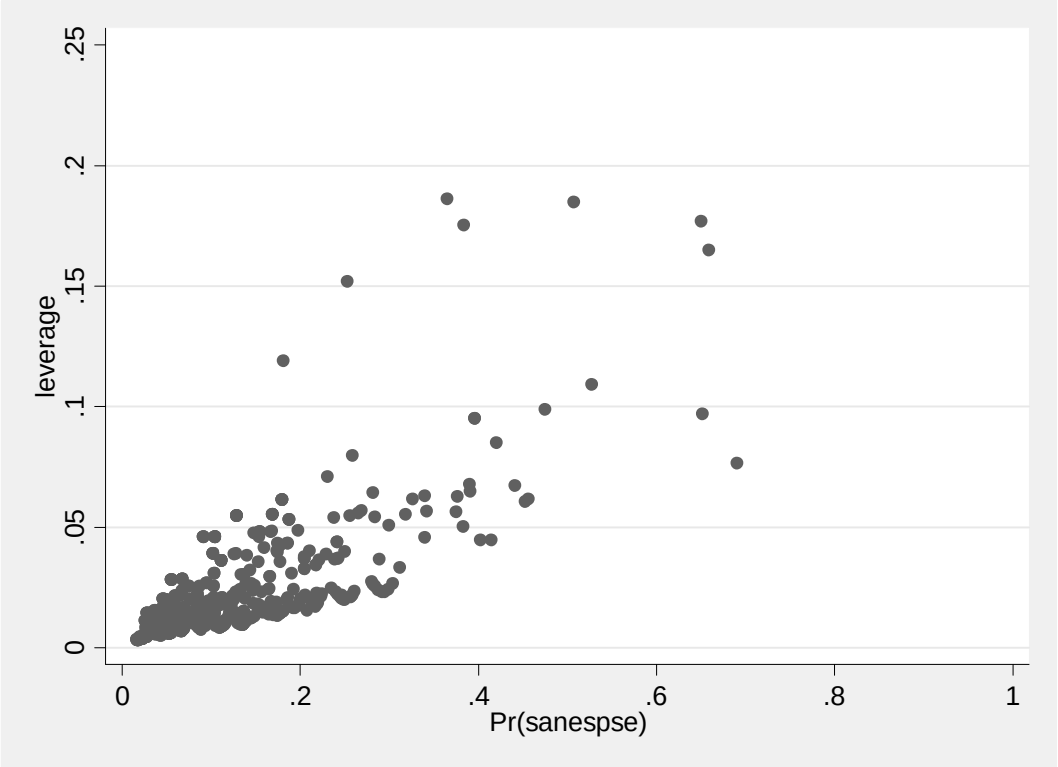
Anexo L. Evaluación de los patrones de covarianza más influyentes.

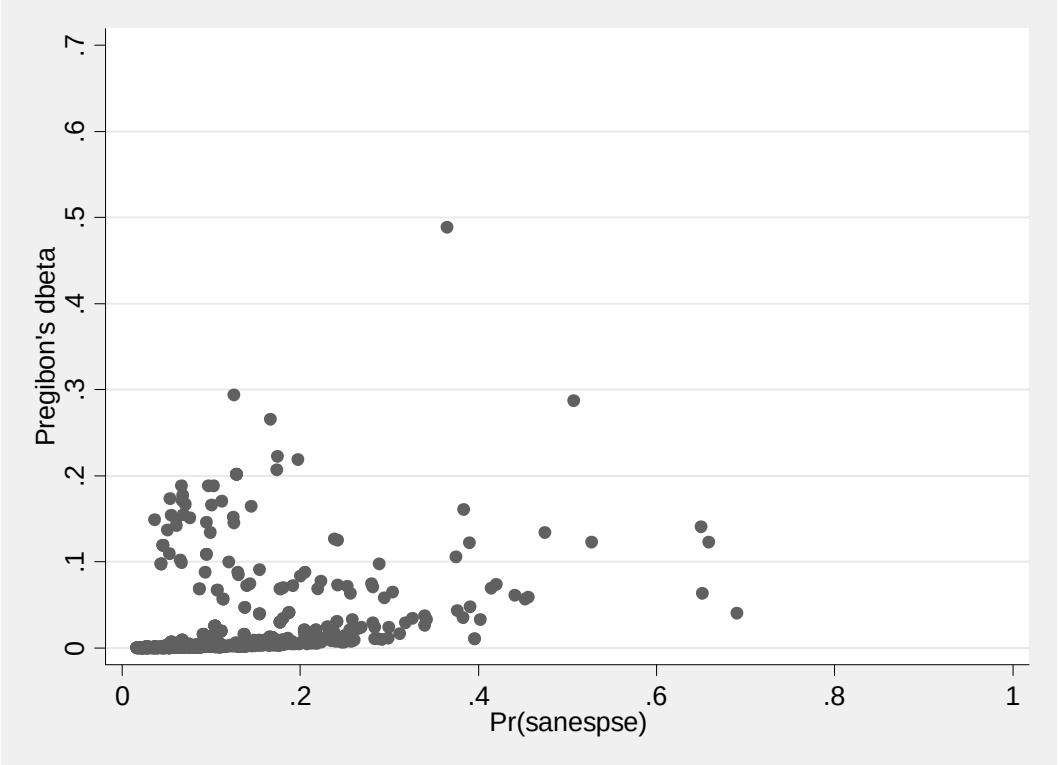
Para el análisis de observaciones influyentes se empleó la regresión logística con las variables que componían el modelo binomial seleccionado. Los valores predichos con ambos modelos mostraron una correlación alta: r=0,9627 (IC95%: 0,9568 – 0,9678). La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, para el modelo logístico fue consistente con lo calculado a partir del modelo binomial (p=0,57). Se estimaron los residuales de Pearson (DX^2), deviance (dD), Dbeta y el leverage.

```
. lfit

Logistic model for sanespse, goodness-of-fit test

       number of observations =       685
 number of covariate patterns =       601
           Pearson chi2(590) =       556.50
                 Prob > chi2 =         0.8352

. lfit, group (10) table

Logistic model for sanespse, goodness-of-fit test

  (Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)
  +--------------------------------------------------------+
  | Group |   Prob | Obs_1 | Exp_1 | Obs_0 | Exp_0 | Total |
  |-------+--------+-------+-------+-------+-------+-------|
  |     1 | 0.0288 |     0 |   1.6 |    69 |  67.4 |    69 |
  |     2 | 0.0456 |     2 |   2.6 |    66 |  65.4 |    68 |
  |     3 | 0.0539 |     4 |   3.4 |    65 |  65.6 |    69 |
  |     4 | 0.0668 |     6 |   4.0 |    62 |  64.0 |    68 |
  |     5 | 0.0849 |     5 |   5.2 |    64 |  63.8 |    69 |
  |-------+--------+-------+-------+-------+-------+-------|
  |     6 | 0.1041 |     9 |   6.7 |    61 |  63.3 |    70 |
  |     7 | 0.1319 |    11 |   7.8 |    56 |  59.2 |    67 |
  |     8 | 0.1671 |     7 |  10.0 |    61 |  58.0 |    68 |
  |     9 | 0.2233 |    13 |  13.0 |    56 |  56.0 |    69 |
  |    10 | 0.6902 |    20 |  22.6 |    48 |  45.4 |    68 |
  +--------------------------------------------------------+

       number of observations =       685
             number of groups =        10
     Hosmer-Lemeshow chi2(8) =         6.69
                 Prob > chi2 =         0.5700
```

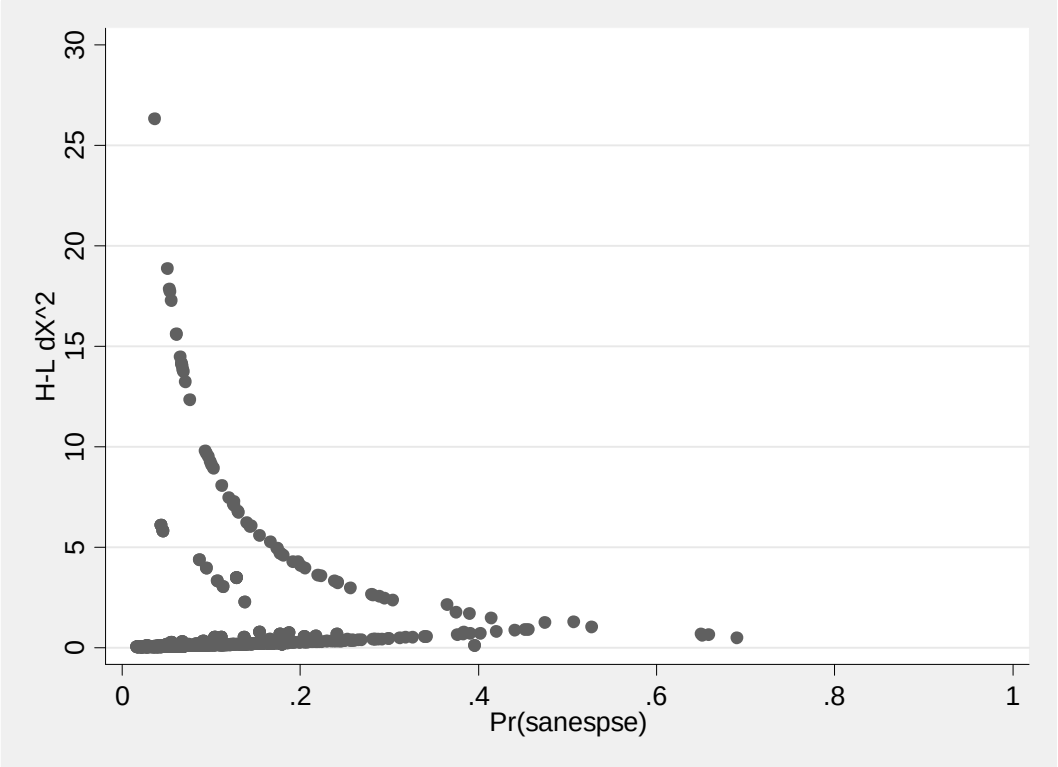
Todos los valores de leverage fueron inferiores a 0,2 por lo que, teniendo en cuenta la recomendación de Huber, se consideraron seguros. Los valores de DBeta estuvieron por debajo de 0,5 y también se consideraron seguros (44). Luego de obtener los valores de DX^2 y dD, se corrieron sendos modelos de regresión binomial excluyendo el 5% de los pacientes (34 individuos), con los valores más altos en cada una de estas medidas de influencia.

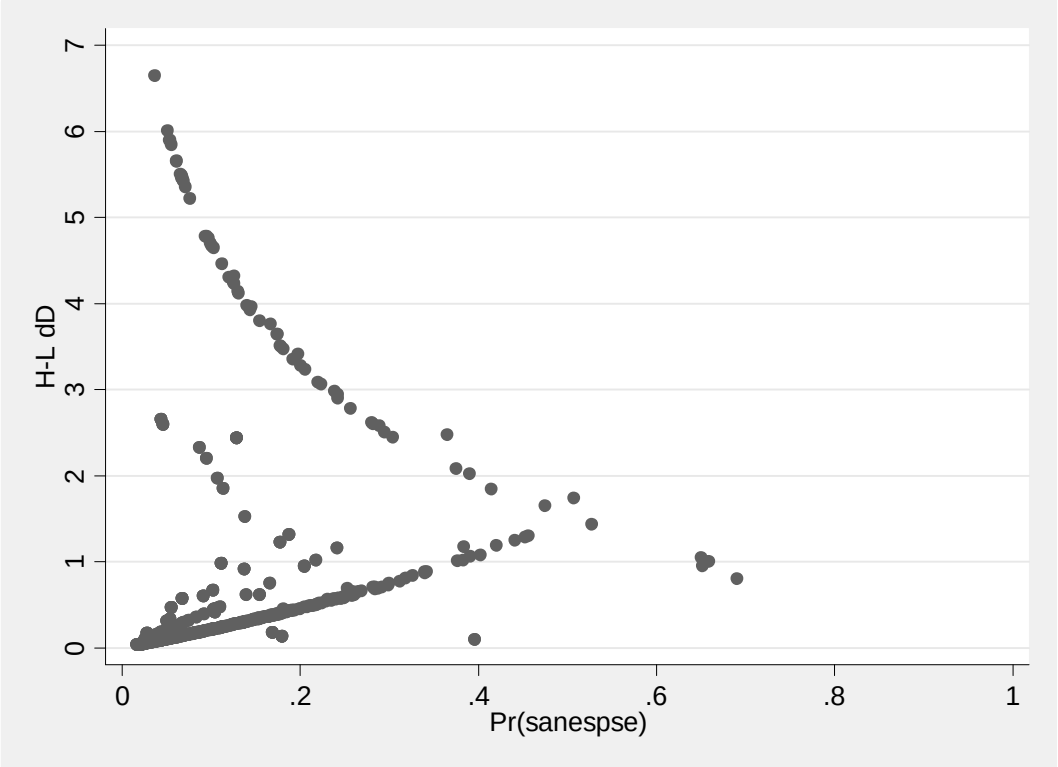
PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com



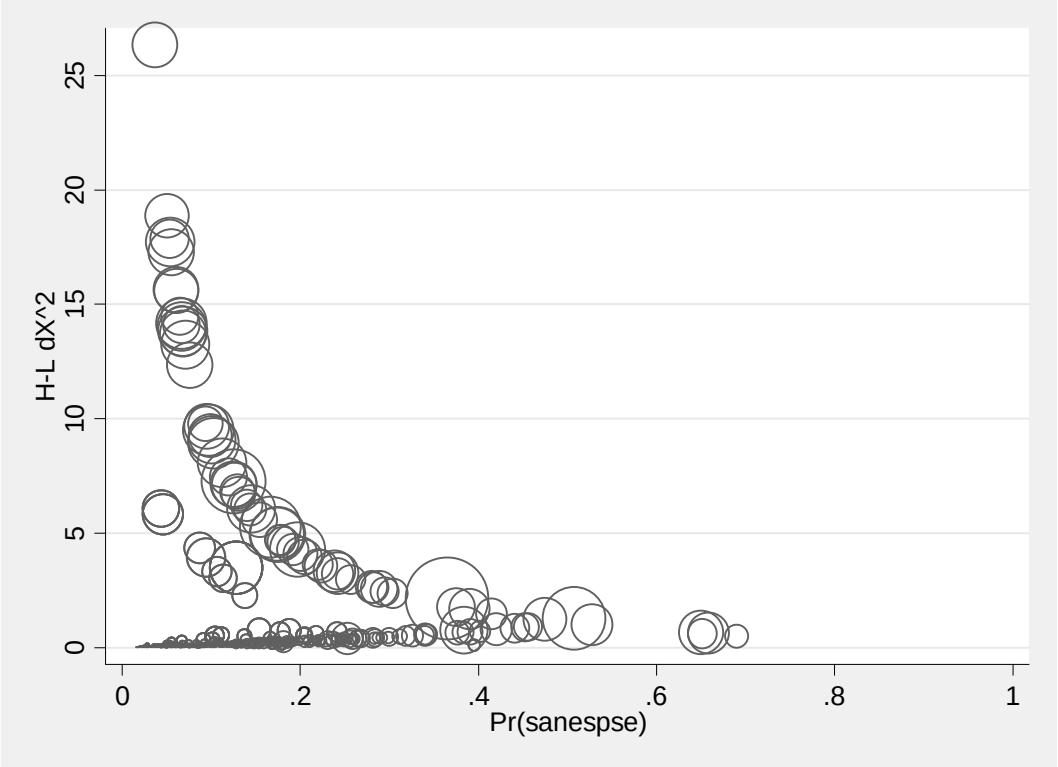


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com





PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com



Al excluir los casos más influyentes según los valores de DX^2, se mantuvieron las asociaciones del modelo. Luego, al excluir los pacientes con los valores más altos de dD, se presenta un aumento del valor de p en la variable plaquetas <90.000, hasta un valor no significativo (p=0,18). Sin embargo, esta variable permanecería en el modelo al no sobrepasar el criterio de salida (p=0,20).

En cada caso, tras la exclusión de las observaciones más influyentes, se mantuvo la relación entre el puntaje en la escala y el riesgo de sangrado, así como, la utilidad de las categorías de riesgo para predecir el desenlace. De hecho, si se eliminaran estas observaciones aumentaría el valor de Chi^2 de la relación entre puntaje e incidencia de sangrado y, consecuentemente, aumentaría la fuerza de la asociación entre las categorías de riesgo y el desenlace (comparar salidas de STATA con los Cuadros 14 y 15 de los resultados).

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Modelo excluyendo el 5% de observaciones con los valores más altos de DX^2

```
. binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o exantema
Tema38 vom Leume45  Plqme90 if XQ2<20, rr
Generalized linear models                         No. of obs      =
651
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
640
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  239.2175232                   (1/df) Deviance =
.3737774
Pearson          =  505.2712049                   (1/df) Pearson  =
.7894863

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
3907.029
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.374759   .3953926     1.11   0.268     .7823722
2.41568
    AGE12a45 |   8.355674   5.967448     2.97   0.003     2.060967
33.87598
      genero |     .52177   .0853319    -3.98   0.000     .3786787
.718931
    HoraEnfe |   1.004369   .0054136     0.81   0.419     .9938141
1.015035
    asa1000o |   9.630663   2.498659     8.73   0.000     5.791798
16.01397
    exantema |   2.268906   .5382853     3.45   0.001     1.425193
3.612096
      Tema38 |   4.728678   1.449344     5.07   0.000     2.593258
8.622512
         vom |   1.637002   .2875901     2.81   0.005     1.160137
2.309878
     Leume45 |   2.487093   .6820811     3.32   0.001     1.452953
4.257284
     Plqme90 |   1.782556   .5224008     1.97   0.049     1.003662
3.165911
------------------------------------------------------------------------------
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
. tab  Puntaje sanespse  if XQ2<20, row chi2
           |       sanespse
  Puntaje  |         0          1 |     Total
-----------+----------------------+----------
         0 |        63          0 |        63
           |    100.00       0.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         1 |       187          1 |       188
           |     99.47       0.53 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         2 |       191          9 |       200
           |     95.50       4.50 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         3 |       112         16 |       128
           |     87.50      12.50 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         4 |        41         11 |        52
           |     78.85      21.15 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         5 |        11          4 |        15
           |     73.33      26.67 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         6 |         1          3 |         4
           |     25.00      75.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         7 |         0          1 |         1
           |      0.00     100.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
     Total |       606         45 |       651
           |     93.09       6.91 |    100.00

          Pearson chi2(7) =  92.3645   Pr = 0.000


. xi: binreg sanespse i.Gr4AgeTTExVoLe45PLT90 if XQ2<20, rr
i.Gr4AgeTTEx~90   _IGr4AgeTTE_1-4     (naturally coded; _IGr4AgeTTE_1
omitted)

Generalized linear models                         No. of obs      =
651
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
647
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  266.0599547                   (1/df) Deviance =
.411221
Pearson          =  650.9820969                   (1/df) Pearson  =
1.006155

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
3925.536
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
_IGr4AgeTT~2 |    19.1311   19.44322     2.90   0.004     2.610065
140.226
_IGr4AgeTT~3 |   56.19403   57.51825     3.94   0.000     7.558401
417.7827
_IGr4AgeTT~4 |      200.8    205.361     5.18   0.000     27.05377
1490.389
------------------------------------------------------------------------------
```

Modelo excluyendo el 5% de observaciones con los valores más altos de dD:

```
. binreg sanespse segundCH  AGE12a45 genero HoraEnfe  asa1000o exantema
Tema38 vom Leume45  Plqme90 if ddQ2<20, rr

Generalized linear models                         No. of obs      =
651
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
640
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  230.8394172                   (1/df) Deviance =
.3606866
Pearson          =   649.746454                   (1/df) Pearson  =
1.015229

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]
                                                  BIC             = -
3915.407
------------------------------------------------------------------------------
             |                 EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
    segundCH |   1.304812   .3856039     0.90   0.368     .7311343
2.328622
    AGE12a45 |   16.27172   16.44269     2.76   0.006      2.24537
117.9177
      genero |    .575187   .1072144    -2.97   0.003     .3991588
.8288431
    HoraEnfe |   1.003475   .0066613     0.52   0.601      .990504
1.016617
    asa1000o |   9.117968   2.440708     8.26   0.000     5.395696
15.40808
    exantema |   2.234593   .5535411     3.25   0.001     1.375129
3.631227
      Tema38 |   4.354284   1.433205     4.47   0.000     2.284259
8.300193
         vom |   1.589067    .294693     2.50   0.013     1.104808
2.285587
     Leume45 |   2.571872   .8672881     2.80   0.005     1.328026
4.980719
     Plqme90 |   1.523925   .4818036     1.33   0.183     .8200641
2.831908
------------------------------------------------------------------------------
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
. tab  Puntaje sanespse  if ddQ2<20, row chi2

           |       sanespse
  Puntaje  |         0          1 |     Total
-----------+----------------------+----------
         0 |        63          0 |        63
           |    100.00       0.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         1 |       189          2 |       191
           |     98.95       1.05 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         2 |       191          9 |       200
           |     95.50       4.50 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         3 |       112         13 |       125
           |     89.60      10.40 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         4 |        41         11 |        52
           |     78.85      21.15 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         5 |        11          4 |        15
           |     73.33      26.67 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         6 |         1          3 |         4
           |     25.00      75.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
         7 |         0          1 |         1
           |      0.00     100.00 |    100.00
-----------+----------------------+----------
     Total |       608         43 |       651
           |     93.39       6.61 |    100.00

          Pearson chi2(7) =  90.4741   Pr = 0.000


. xi: binreg sanespse i.Gr4AgeTTExVoLe45PLT90 if ddQ2<20, rr
i.Gr4AgeTTEx~90   _IGr4AgeTTE_1-4     (naturally coded; _IGr4AgeTTE_1
omitted)

Generalized linear models                         No. of obs      =
651
Optimization     : MQL Fisher scoring             Residual df     =
647
                   (IRLS EIM)                     Scale parameter =
1
Deviance         =  260.5813617                   (1/df) Deviance =
.4027533
Pearson          =   650.999929                   (1/df) Pearson  =
1.006182

Variance function: V(u) = u*(1-u)                 [Bernoulli]
Link function    : g(u) = ln(u)                   [Log]

                                                  BIC             = -
3931.014
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

```
------------------------------------------------------------------------------
             |                EIM
    sanespse | Risk Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf.
Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
_IGr4AgeTT~2 |   8.596923   6.308293     2.93   0.003     2.040535
36.21946
_IGr4AgeTT~3 |   28.43284   21.04422     4.52   0.000     6.665207
121.2905
_IGr4AgeTT~4 |      101.6    75.0784     6.25   0.000     23.87202
432.4124
------------------------------------------------------------------------------

.
```


PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Anexo M. Carta de aceptación de artículo.

Revista
Investigación Clínica

"Dr. Américo Negrette"

CONSTANCIA

Quien suscribe, Dra. Elena Ryder, Editora de la Revista ***INVESTIGACIÓN CLÍNICA***, hace constar por medio de la presente que el Trabajo titulado: **Potenciales predictores de sangredo espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura,** cuyos autores son: FREDI ALEXANDER DIAZ QUIJANO, ha sido aceptado para publicación.

Posteriormente se le comunicara el Volumen, Número y el Año, en el cual será publicado.

Igualmente se le comunica que debido a problemas financieros, nos vemos en la necesidad de solicitar una colaboración de Bs. 10.000,oo por página, una vez que el trabajo esté publicado y se le envíen las separatas

Constancia que se expide en Maracaibo, a los dieciséis días del mes de mayo del año dos mil siete.

Dra. Elena Ryder
Editora.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS – FACULTAD DE MEDICINA – UNIVERSIDAD DEL ZULIA. Apartado Postal 23
Maracaibo – Estado Zulia, Venezuela.
Teléfono-Fax: 0261-7597290. Correo Electrónico: eryder@cantv.net ric_45a@yahoo.es

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com