

Predicción de la evolución clínica de pacientes con dengue, en población de los municipios de Turbo y Apartadó, Antioquia, entre los años 2020 y 2022.

Jorge Emilio Salazar Flórez, PhD(c).

Tutora:

Ángela María Segura Cardona, PhD.

Comité tutorial:

Bertha Nelly Restrepo Jaramillo, PhD.

Margarita Arboleda Naranjo, PhD.

Erika Alejandra Giraldo Gallo, PhD.

Universidad CES, Escuela de Graduados
Grupo de Investigación Epidemiología y Bioestadística
Medellín, Colombia
07 de Mayo de 2024

Predicción de la evolución clínica de pacientes con dengue, en población de los municipios de Turbo y Apartadó, Antioquia, entre los años 2020 y 2022.

Jorge Emilio Salazar Flórez, PhD(c).

Asesora:

Ángela María Segura Cardona, PhD.

Comité tutorial:

Bertha Nelly Restrepo Jaramillo, PhD.

Margarita Arboleda Naranjo, PhD.

Erika Alejandra Giraldo Gallo, PhD.

Universidad CES, Escuela de Graduados

Trabajo para optar por el título de Doctor en Epidemiología y Bioestadística

Medellín, Colombia

07 de Mayo de 2024

Contenido

Lista de tablas.....	6
Lista de figuras.....	7
Lista de Anexos.....	7
Resumen.....	9
Abstract.....	11
1 Formulación del Problema.....	13
1.1 Planteamiento del problema.....	13
1.2 Justificación de la propuesta.....	18
1.3 Pregunta de investigación.....	20
2 Marco teórico.....	21
2.1 Generalidades del dengue.....	21
2.1.1 El virus del dengue y etiología.....	21
2.1.2 Ciclo de vida y transmisión del virus del dengue.....	23
2.1.3 Historia y origen del dengue.....	24
2.2 Manifestaciones clínicas del dengue.....	28
2.2.1 Signos y síntomas generales.....	28
2.2.2 Clasificación clínica del dengue.....	29
2.2.3 Complicaciones y factores de riesgo.....	30
2.3 Inmunología y Patogénesis del dengue.....	32
2.3.1 Mecanismos de patogénesis y respuesta inmune.....	32
2.3.2 Polimorfismos de nucleótido único y su relación con la inmunidad.....	33
2.4 Diagnóstico y tratamiento.....	33
2.5 Aspectos sociodemográficos y epidemiológicos.....	35
2.5.1 Epidemiología global y nacional del dengue.....	35
2.5.2 Contexto sociodemográfico de Turbo y Apartadó.....	38
2.5.3 Historial y estadísticas locales del dengue en Turbo y Apartadó.....	38
2.5.4 Factores ambientales y sociales influyentes en Turbo y Apartadó.....	40
2.6 Modelos predictivos: Fundamentos y estudios previos.....	40
2.6.1 Fundamentos de modelos predictivos en epidemiología.....	40
2.6.2 Revisión de modelos existentes para enfermedades similares.....	43
2.6.3 Importancia y aplicabilidad de modelos predictivos en el dengue.....	43

2.6.4	Estudios relevantes sobre el dengue en Colombia y específicamente en Antioquia	45
2.6.5	Análisis crítico de metodologías y hallazgos	47
3	Hipótesis.....	49
4	Objetivos	50
4.1	Objetivo general.....	50
4.2	Objetivos específicos	50
5	Metodología	51
5.1	Enfoque metodológico de la investigación.....	51
5.2	Tipo de estudio.....	52
5.3	Población	52
5.4	Criterios de inclusión y de exclusión.....	53
5.4.1	Criterios de inclusión.....	53
5.4.2	Criterios de exclusión	53
5.5	Diseño muestral	54
5.5.1	Tamaño muestral.....	54
5.5.2	Estrategia de muestreo.....	54
5.5.3	Estrategia de muestreo ampliada	55
5.6	Descripción de variables	56
5.6.1	Diagrama de variables	57
5.6.2	Tabla de variables	57
5.7	Técnicas de recolección de información	69
5.7.1	Fuentes de información.....	69
5.7.2	Instrumentos de recolección de información.....	69
5.7.3	Proceso de obtención de la información.....	69
5.8	Prueba piloto.....	70
5.9	Control de errores y sesgos	71
5.10	Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	75
5.10.1	Técnicas de procesamiento	75
5.10.2	Análisis de los datos.....	77
5.11	Consideraciones éticas	81
6	Resultados	83
6.1	Descripción de la población de estudio con dengue en la cohorte	83

6.1.1	Dinámica de presentación de casos en la cohorte	83
6.1.2	Características demográficas de los participantes con dengue en la cohorte	84
6.1.3	Características clínicas de los participantes con dengue en la cohorte	87
6.1.4	Características relacionadas con la atención de los participantes con dengue en la cohorte	91
6.1.5	Características relacionadas con el diagnóstico de los participantes con dengue en la cohorte	93
6.1.6	Características relacionadas con parámetros de laboratorio de los participantes con dengue en la cohorte	96
6.1.7	Características de los pacientes en la fase convaleciente	97
6.2	Características clínicas según el grupo de edad	99
6.2.1	Comparación de las condiciones clínicas por grupo de edad en los pacientes con dengue de la cohorte	99
6.3	Asociación de características clínicas y demográficas según dengue grave en la cohorte ampliada	110
6.4	Desarrollo y validación del modelo predictivo en la cohorte ampliada	114
7	Discusión	116
8	Limitaciones	123
9	Conclusiones	125
10	Recomendaciones	125
11	Referencias bibliográficas	128
12	Productos obtenidos	142
13	Anexos	144

Lista de tablas

Tabla 1. Tabla de operacionalización de las variables del estudio	57
Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.	84
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes diagnosticados con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.....	87
Tabla 4. Frecuencia de presentación de signos y síntomas en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.....	89
Tabla 5. Características relacionadas con la atención de los pacientes diagnosticados con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022.	92
Tabla 6. Clasificación de la enfermedad y características de la infección por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022	100
Tabla 7. Manifestaciones clínicas por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022.....	103
Tabla 8. Afecciones cardiorrespiratorias por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022	104
Tabla 9. Parámetros hematológicos por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022	106
Tabla 10. Enzimas hepáticas, marcadores de Inflamación y lesión tisular por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022	108
Tabla 11. Función renal por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022.....	109
Tabla 12. Indicadores de coagulación por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022	109
Tabla 13. Comparativo entre las condiciones demográficas y clínicas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó.	110
Tabla 14. Comparativo entre los signos y síntomas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó.....	111
Tabla 15. Comparativo de las variables cuantitativas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó.....	113
Tabla 16. Modelo predictivo multivariado de dengue grave en los pacientes de los municipios de Turbo y Apartadó.	115
Tabla 17. Indicadores de ajuste del modelo predictivo del dengue grave y no grave en los pacientes de los municipios de Turbo y Apartadó.....	116

Lista de figuras

Figura 1. Ciclos de la vida de los mosquitos de la especie Aedes	24
Figura 2. Casos de dengue en América. Comparativo entre los años 1990 y 2000	26
Figura 3. Curso de la enfermedad del dengue	28
Figura 4. Ubicación geográfica de los municipios de Apartadó y Turbo en Urabá, Antioquia, Colombia.	39
Figura 5. Pirámide poblacional de Apartadó y Turbo. 2015, 2020 y 2023	39
Figura 6. Modelo teórico.....	57
Figura 7. Proceso de toma de información y seguimiento de los pacientes.	77
Figura 8. Flujo de participantes del estudio para la cohorte y datos ampliados....	83
Figura 9. Dinámica de la presentación de casos de pacientes con dengue según mes y año en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.....	84
Figura 10. Distribución por edad de pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.	86
Figura 11. Distribución por grupos de edad de pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.....	87
Figura 12. Frecuencia relativa de la alteración de los signos vitales en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022	91
Figura 13. Frecuencia del tipo de medicamento administrado por orden médica y/o automedicación en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.....	93
Figura 14. Resultados de las pruebas de diagnóstico de acuerdo con la fase de la enfermedad en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.	94
Figura 15. Frecuencia de presentación de serotipo del virus dengue en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.	95
Figura 16. Frecuencia y dinámica de presentación de serotipos por año en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.....	95
Figura 17. Frecuencia en la alteración de pruebas complementarias en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.	98
Figura 18. Perfil de Signos y Síntomas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó. Análisis de correspondencias Múltiples (ACM)	112
Figura 19. Desempeño del modelo predictivo de dengue grave y no grave en los pacientes de los municipios de Turbo y Apartadó. Área Bajo la Curva ROC.	115

Lista de Anexos

Anexo 1. Rangos usados para la clasificación de los pacientes.	144
Anexo 2. Encuesta.....	150
Anexo 3. Aval de comité de ética en investigación.	156
Anexo 4. Circulación de conocimiento especializado.	159

Anexo 5. Dirección de tesis de doctorado	164
Anexo 6. Dirección de trabajo de grado de maestría	166
Anexo 7. Apoyos a la creación de programas y cursos de formación de investigadores.....	168

Resumen

Antecedentes: El dengue es una enfermedad viral con una creciente prevalencia mundial. Aunque muchas infecciones por el virus del dengue son asintomáticas, existen formas graves que pueden ser mortales. No existe un tratamiento específico para el dengue, y su diagnóstico representa un desafío en diferentes contextos.

Objetivo: Este estudio se propuso predecir la presentación clínica del dengue en poblaciones de Turbo y Apartadó, Antioquia, entre 2020 y 2022, considerando factores como serotipos virales, historial de infecciones previas, coinfecciones, y variables sociodemográficas y clínicas.

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte en Turbo y Apartadó durante 2020-2022. Posterior a la cohorte, se incluyeron 41 casos graves de la misma región para enriquecer las predicciones. El análisis univariado se realizó por tablas de contingencia, medidas de tendencia central y dispersión, prueba de Shapiro-Wilk para normalidad y prueba de Levene para homogeneidad de varianzas. El análisis bivariado incluyó las pruebas U de Mann-Whitney, Chi cuadrado y Test exacto de Fisher. El diseño del modelo predictivo se estableció con base en la regresión logística, árboles de decisión, Random Forest y máquinas de soporte vectorial, con optimización mediante validación cruzada y ajuste de hiperparámetros por búsqueda de grilla comuna nueva ronda de validación cruzada. Los ajustes de los modelos se evaluaron utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow, el pseudo R^2 de McFadden y la log-likelihood. Se estimaron los riesgos relativos a través de un modelo lineal generalizado con función de enlace logit, empleando bootstrapping para reforzar la robustez estadística.

Resultados: La cohorte inicial incluyó 192 casos de dengue, de los cuales 3,1% desarrollaron enfermedad grave, 58,3% presentaron signos de alarma y 38,5% no mostraron signos de alarma. Predominantemente, los pacientes fueron hombres (56,3%) y mestizos (77,1%), con una edad promedio de 13,1 años, y residían en zonas urbanas (56,8%) de estratos socioeconómicos bajos. El modelo predictivo indicó que un aumento en los recuentos de leucocitos (RRa = 1,78; IC 95%, 1,05-3,00), neutrófilos (RRa = 2,88; IC 95%, 1,51-5,50) y función hepática (AST) (RRa =

3,80; IC 95%, 1,38-10,44) se asoció con un incremento en el riesgo de dengue grave. En contraste, un alto recuento de plaquetas y las infecciones primarias redujeron el riesgo en un 81% (RRa = 0,19; IC 95%, 0,08-0,45) y 53% (RRa = 0,47; IC 95%, 0,29-0,75) respectivamente. La precisión del modelo en la fase de entrenamiento fue de 0,90 para casos no graves y 0,84 para graves, mientras que en la fase de prueba fue de 0,92 y 0,88 respectivamente, con altas sensibilidades y F1-Scores. EL AUC del modelo fue de 0,91 IC 95% (0,86 – 0,95).

Conclusiones: El estudio provee indicios sobre las diferencias en la presentación clínica del dengue entre niños y adultos, ofreciendo un modelo predictivo para la detección temprana y manejo del dengue grave, con potencial para mejorar el control de la enfermedad y reducir la mortalidad en regiones endémicas.

Palabras clave: Dengue, Epidemiología, Predicción Clínica, Análisis Multivariado, Aprendizaje Automático.

Abstract

Background: Dengue is a viral disease with a globally increasing prevalence. Although many dengue virus infections are asymptomatic, severe and potentially fatal forms can occur. Currently, there is no specific treatment for dengue, and its diagnosis poses challenges in various settings.

Objective: This study aimed to predict the clinical presentation of dengue in the populations of Turbo and Apartadó, Antioquia, between 2020 and 2022, considering factors such as viral serotypes, infection history, coinfections, and sociodemographic and clinical variables.

Methods: A cohort study was conducted in Turbo and Apartadó during 2020-2022. After the cohort, 41 severe cases from the same region were included to enhance predictions. Univariate analysis was performed using contingency tables, measures of central tendency and dispersion, Shapiro-Wilk test for normality, and Levene's test for homogeneity of variances. Bivariate analysis included Mann-Whitney U tests, Chi-square tests, and Fisher's exact test. The predictive model design utilized logistic regression, decision trees, Random Forest, and support vector machines, optimized via cross-validation and hyperparameter tuning through grid search. Model adjustments were evaluated using Hosmer-Lemeshow test, McFadden's pseudo R^2 , and log-likelihood. Relative risks were estimated through a generalized linear model with a logit link function, using bootstrapping to enhance statistical robustness.

Results: The initial cohort included 192 dengue cases, with 3.1% developing severe disease, 58.3% presenting with warning signs, and 38.5% showing no warning signs. Predominantly, patients were male (56.3%) and of mixed ethnicity (77.1%), with an average age of 13.1 years, residing in urban areas (56.8%) of low socioeconomic status. The predictive model indicated that increases in leukocyte (RRa = 1.78; 95% CI, 1.05-3.00), neutrophil (RRa = 2.88; 95% CI, 1.51-5.50), and hepatic function (AST) (RRa = 3.80; 95% CI, 1.38-10.44) counts significantly increased the risk of severe dengue. Conversely, a high platelet count and primary infections reduced the risk by 81% (RRa = 0.19; 95% CI, 0.08-0.45) and 53% (RRa = 0.47; 95% CI, 0.29-

0.75), respectively. The model's accuracy in the training phase was 0.90 for non-severe cases and 0.84 for severe cases, while in the testing phase, it was 0.92 and 0.88, respectively, with high sensitivities and F1 scores. The AUC of the model was 0.91 95% CI (0.86 – 0.95).

Conclusions: This study provides insights into the differences in clinical presentation of dengue among children and adults, offering a predictive model for early detection and management of severe dengue, with the potential to improve disease control and reduce mortality in endemic regions.

Keywords: Dengue, Epidemiology, Clinical Prediction, Multivariate Analysis, Machine Learning.

1 Formulación del Problema

1.1 Planteamiento del problema

El dengue, una enfermedad aguda de origen viral y perteneciente a la familia *Flaviviridae*, es transmitido por los mosquitos *Aedes*, presentes en más de 100 países (1). Esto implica que aproximadamente la mitad de la población mundial vive en áreas de riesgo (2). Se conocen cuatro serotipos del virus del dengue (DENV), y la infección por uno de ellos no garantiza inmunidad frente a los otros.

Anualmente, se reportan aproximadamente 390 millones de nuevos casos de dengue a nivel mundial. Sorprendentemente, cerca del 75% de estos casos son asintomáticos y, por lo tanto, no se registran en las estadísticas oficiales (3). De los casos sintomáticos, se estima que alrededor de 96 millones requieren atención médica cada año (4). Asia es el continente más afectado, con el 69% de los casos a nivel global, destacándose India con aproximadamente 33 millones de casos anuales. Le siguen África con el 17% y las Américas con el 14% de los casos (5).

En Colombia, el dengue muestra un comportamiento endémico y estacional, con periodos de alta incidencia y ciclos epidémicos cada 3 a 5 años (6). Las últimas décadas han mostrado un patrón alarmante de aumento en los casos de dengue. Por ejemplo, en las Américas, los casos aumentaron de un millón en 2009 a casi 3 millones en 2019. En los últimos diez años, se han registrado cerca de 16 millones de casos en la región, una cifra superior a la totalidad de casos reportados en los 30 años anteriores (7).

En Colombia, la naturaleza endemo-epidémica del dengue, con brotes cada tres años, la circulación simultánea de los cuatro serotipos del DENV y la presencia generalizada de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, han catapultado al dengue a una posición de alta prioridad en la salud pública. Durante el año epidémico de 2019, se reportaron en el país 124.989 casos de dengue, de los cuales 60.144 (48,1%) no presentaron signos de alarma, 63.497 (50,8%) sí los presentaron, y 1.348 (1,1%) fueron casos graves de dengue. La incidencia acumulada en Colombia fue de 376,5 casos por 100.000 habitantes, mientras que en Antioquia fue de 103,3 casos por 100.000 habitantes (8).

Los municipios del Urabá Antioqueño han sido históricamente los más afectados por esta enfermedad, representando en ocasiones hasta una cuarta parte de las muertes reportadas en el departamento (8). En 2018, los casos de dengue en Urabá constituyeron el 37% del total en Antioquia (1.426 de 3.855 casos), con una tasa de incidencia superior tanto a la del departamento (205,5 vs 58,3 casos por 100.000 habitantes) como a la de Colombia (205,5 vs 89,9 casos por 100.000 habitantes). Entre 2015 y 2018, Antioquia registró 49 fallecimientos por dengue, lo que representa el 28,5% (49 de 172) del total de muertes en Colombia. De estas muertes en Antioquia, el 22,4% (11 de 49) se reportaron en Urabá, donde el 72,7% (8 de 11) de estas últimas ocurrieron en Apartadó y Turbo (9).

De acuerdo con datos preliminares del Instituto Nacional de Salud (INS) para 2023, la incidencia nacional de dengue fue de 398,3 casos por 100.000 habitantes, sumando un total de 131.784 casos, de los cuales 5.689 ocurrieron en Antioquia. La tasa de incidencia en este departamento fue de 106,9 casos por 100.000 habitantes. A pesar de que las muertes por dengue son evitables, en 2023 se notificaron a nivel nacional 176 defunciones, incluyendo 16 en Antioquia. Los municipios de Turbo y Apartadó finalizaron el año en estado de brote con una categorización de “muy alta transmisión” (10).

Aunque la mayoría de las infecciones por dengue son asintomáticas y no comprometen la salud, existe un porcentaje de pacientes que desarrolla síntomas de variada gravedad. En este contexto, desde 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el dengue en dos categorías: dengue y dengue grave, identificando además un subgrupo con dengue con signos de alarma (11). A pesar de que esta clasificación proporciona información valiosa para el manejo clínico del dengue, persisten interrogantes acerca de la progresión de la enfermedad y la capacidad de predecir si un paciente experimentará un cuadro leve o evolucionará hacia una forma severa, potencialmente mortal (12).

Una de las teorías más aceptadas que explica la gravedad del dengue es la 'amplificación de la infección dependiente de anticuerpos' (Antibody Dependent Enhancement, ADE) (13). Según esta teoría, una infección secundaria por un

serotipo diferente del virus del dengue no se neutraliza por los anticuerpos generados durante la primera infección. Al contrario, estos anticuerpos facilitan la entrada del virus en células susceptibles a través de uniones Fc-gamma, aumentando la replicación viral y alterando la respuesta inmune celular. Esto conduce a daños en el endotelio, la fuga plasmática, problemas de coagulación y daño generalizado en órganos (14).

La respuesta inmunológica al dengue parece estar influenciada por varios factores relacionados con la infección: el serotipo del virus que causa la primera infección (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), el orden de las infecciones subsiguientes y el intervalo entre ellas pueden tener un rol crucial en la manifestación clínica de la enfermedad (15). A esto se suman factores como la edad del paciente, su capacidad de respuesta inmune y las condiciones clínicas o comorbilidades presentes en el momento de la infección (16).

Se ha observado que las primeras infecciones de dengue en la infancia suelen ser asintomáticas, independientemente del serotipo. En los adultos, las primoinfecciones con los serotipos 1 y 3 tienden a causar síntomas más severos que los serotipos 2 y 4. En niños de edad media, el serotipo 1 está asociado con un mayor riesgo de gravedad (17, 18). Se ha documentado que las segundas infecciones suelen ser más graves, especialmente en secuencias de infección como DENV1-2, 3-2, 4-2, 1-3 y 2-1. Además, factores como la edad y el intervalo entre infecciones son cruciales en el desenlace de la enfermedad (19-21).

Cuando la segunda infección ocurre en menos de dos años, generalmente sus manifestaciones son leves o inexistentes (22). Sin embargo, intervalos de más de cuatro años entre infecciones se han vinculado a síntomas más graves (23). También se ha reportado que los adultos tienen un mayor riesgo de sufrir hemorragias en comparación con los niños, quienes a su vez presentan mayor riesgo de permeabilidad vascular (24).

En conclusión, el serotipo infectante, la edad durante la primera infección y el tiempo entre infecciones parecen estar estrechamente relacionados con la severidad del dengue. No obstante, estos factores no explican completamente por qué algunos

niños experimentan dengue grave en su primera exposición al virus, o por qué poblaciones con alta incidencia de dengue y anticuerpos contra distintos serotipos muestran bajas tasas de casos graves. Una posible explicación adicional podría residir en la diversidad genética de las poblaciones (25).

Existen estudios que vinculan el perfil genético de un individuo con la severidad del dengue. Uno de los primeros en explorar este fenómeno fue Halstead en 2001, quien sugirió que las personas de ascendencia africana tienen un menor riesgo de desarrollar dengue hemorrágico o shock por dengue, basándose en la comparación de incidencias (26). Investigaciones posteriores han reportado hallazgos similares en diversas poblaciones a nivel mundial, sugiriendo que el perfil genético, en particular los genes relacionados con la respuesta inmune, juega un papel crucial en el desarrollo y gravedad de la enfermedad.

Entre los primeros genes asociados a la severidad del dengue se encuentran variantes alélicas en secuencias codificantes para el complejo mayor de histocompatibilidad tipo B (MIC-B) y la fosfoinosítido fosfolipasa C epsilon 1 (PLCE1). Estas variantes se relacionaron con un aumento del riesgo de síndrome de choque por dengue en niños (27). Además, se descubrió que distintas variantes del gen PLCE1 tienen efectos antagónicos en el riesgo de dengue grave. Por otro lado, se ha identificado que variantes en los genes OSBPL y RXRA, implicados en el metabolismo y más prevalentes en poblaciones afrodescendientes, reducen el riesgo de formas graves de la enfermedad (28).

Otros genes como CD209, que codifica para un receptor en las células dendríticas (DC-SIGN), y CLEC5A, implicado en la señalización que desencadena la liberación de citoquinas proinflamatorias y en el aumento de los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF), se han asociado con un mayor riesgo de dengue grave (29). Asimismo, el gen FcγRIIA, que codifica para receptores Fc en células presentadoras de antígenos y juega un rol directo en la amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE) (30), y genes que codifican para los receptores tipo toll (TLRs), esenciales para el reconocimiento del virus y la activación de la inmunidad

innata, también se han vinculado con distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad (31).

Recientemente, se han identificado otros genes relacionados con la gravedad del dengue, incluyendo aquellos que intervienen en la producción de diversas citoquinas (32), receptores de membrana activos en las células inmunes y receptores en células endoteliales responsables de la fuga plasmática y otros mecanismos típicos de la infección viral (33). Sin embargo, la reproducibilidad de estos biomarcadores ha sido limitada, posiblemente debido a diferencias en la clasificación de la enfermedad, las condiciones demográficas y clínicas, o las particularidades de los diseños metodológicos utilizados en distintos estudios (25).

Diversas condiciones clínicas, como una presión arterial media inferior a 80 mmHg, sangrados espontáneos, hepatomegalia dolorosa, ascitis, derrame pleural, dolor abdominal, hemoconcentración, oliguria, signos neurológicos, letargo, edema, linfadenopatía y vértigo, se han asociado en varios estudios globales con una progresión hacia formas graves de dengue (34-39). Factores sociodemográficos como la edad, el sexo y la raza también influyen en esta progresión (40-43). Además, prácticas clínicas en la atención inicial del paciente con dengue, como el diagnóstico temprano, son cruciales para un manejo adecuado de los casos (44).

Otro factor menos estudiado, pero potencialmente significativo en el desarrollo de formas graves de dengue, es la presencia de coinfecciones, especialmente con los virus zika y chikungunya, que comparten el mismo vector y muestran evidencia de cocirculación en áreas endémicas de dengue. La práctica de realizar diagnósticos diferenciales o confirmar infecciones concomitantes no es común en los programas de salud regionales. Un estudio en Colombia encontró que 7 de las muertes confirmadas por dengue también presentaban coinfecciones por zika y chikungunya, destacando la necesidad de investigar más a fondo la relación entre estos casos (45).

Como se ha evidenciado, son múltiples los factores que influyen en el desarrollo de formas graves del dengue. Comprender nuestra realidad y establecer modelos predictivos de la evolución clínica de esta enfermedad es crucial en la lucha contra

la arbovirosis, que representa uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel mundial.

1.2 Justificación de la propuesta

El dengue, considerado una de las enfermedades virales más extendidas globalmente, es transmitido a través de la picadura de mosquitos infectados por cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1 a DENV-4). Esta enfermedad posee un amplio espectro de presentaciones clínicas, que varían desde infecciones asintomáticas hasta complicaciones graves que pueden ser mortales (14). Se estima que cada año emergen aproximadamente 96 millones de casos nuevos de dengue a nivel mundial, con una tendencia alarmante a duplicar su incidencia cada década (5). Desde una perspectiva económica, el coste de tratar a un paciente con dengue varía significativamente, fluctuando entre 13 y 85 dólares, en función de la gravedad de la infección. Analizando el impacto económico por regiones, en las Américas, el dengue generó un coste aproximado de 2.100 millones de dólares anuales durante el periodo de 2000 a 2007. En contraste, en el Sudeste Asiático, el costo asociado al tratamiento de esta enfermedad alcanzó los 950 millones de dólares, reflejando no solo la carga sanitaria sino también el desafío económico que representa esta enfermedad para los sistemas de salud y las economías a nivel global (46).

A pesar de los notables esfuerzos internacionales por contenerlo, el dengue persiste en su tendencia expansiva, subrayando las dificultades inherentes a su control eficaz. En este estudio, se pone especial énfasis en la región del Urabá Antioqueño, donde se ha observado un preocupante incremento en la incidencia del dengue, la gravedad de los casos y, particularmente, un aumento en la mortalidad asociada a esta enfermedad. Esta situación se ve agravada por la ausencia de un tratamiento específico efectivo y por el hecho de que, aunque existen avances significativos, la vacunación contra el dengue aún está en proceso de desarrollo y optimización.

Por lo tanto, es esencial implementar estrategias que reduzcan el impacto del dengue. Estas acciones incluyen políticas nacionales como la estrategia de promoción, prevención, control y vigilancia de enfermedades transmitidas por

vectores (EGI-ETV), integrada en el plan nacional de desarrollo 2022-2026 (47). Este plan pone énfasis en los determinantes sociales dentro de un enfoque preventivo y predictivo (48), buscando mitigar el impacto de enfermedades tropicales emergentes y reemergentes.

En la región del Urabá, especialmente en los municipios de Turbo y Apartadó, se ha notado un aumento significativo en la cantidad y gravedad de los casos de dengue. Este incremento, que incluye un número alto de fallecimientos, podría intensificarse debido a la creciente migración hacia esta área. Factores como el desarrollo de puertos para exportación y su posición estratégica como ruta de paso hacia otros países están atrayendo a más personas en busca de oportunidades laborales, lo que podría exacerbar la situación del dengue en la región.

A pesar de los esfuerzos internacionales, la patogénesis del dengue continúa siendo un misterio para la comunidad científica global. La ausencia de un tratamiento específico y la dificultad para predecir quiénes desarrollarán formas graves de la enfermedad hacen esencial la identificación de marcadores tempranos que puedan prever la evolución del dengue para un manejo clínico efectivo. Aunque hay estudios internacionales en busca de modelos predictivos, en Colombia, y en particular en nuestra región, la investigación es aún incipiente y necesaria, dada la urgencia de encontrar predictores adaptados a nuestras comunidades.

En Colombia se han efectuado estudios para explorar la relación entre varios factores y el desarrollo de formas graves del dengue. No obstante, las características únicas de cada población exigen que estos estudios se repliquen en diferentes contextos. Por ello, los municipios de Turbo y Apartadó en Antioquia son especialmente relevantes debido a su alta prevalencia de dengue, favorecida por condiciones climáticas, geográficas y sociodemográficas que propician la proliferación del vector y una dinámica de infección singular en términos de exposición.

Este estudio es parte del amplio proyecto 'Fortalecimiento de capacidades de prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos de dengue, basado en la comunidad, en municipios del eje bananero con altas tasas

de morbilidad', financiado por Minciencias. Con el respaldo de la Universidad San Martín y el Instituto Colombiano de Medicina Tropical, este esfuerzo multicéntrico y multidisciplinario representa un paso significativo hacia la comprensión y mitigación del impacto del dengue en la región de Urabá. El desarrollo de estos objetivos son adicionales a la propuesta original financiada por Minciencias, en busca de profundizar y ampliar la capacidad resolutoria del proyecto.

Los modelos predictivos desarrollados en este estudio brindan una herramienta analítica esencial para mejorar considerablemente la predicción del riesgo de dengue grave. La identificación temprana de individuos con mayor riesgo puede disminuir las tasas de mortalidad, optimizar la asignación de recursos y mejorar los protocolos de manejo clínico. Esta herramienta es particularmente crucial durante brotes importantes de dengue y en áreas como los municipios de Turbo y Apartadó, donde se reportan altas incidencias de la enfermedad.

Este estudio ofrece una oportunidad valiosa para la región de Urabá, dotando a los profesionales de la salud de una herramienta vital para la identificación rápida y el manejo eficaz del dengue grave. En un contexto donde las opciones de tratamiento específico son limitadas, la detección precoz se convierte en una estrategia clave. Este modelo predictivo, al resaltar signos tempranos de alerta, promete ser una herramienta útil en una variedad de entornos de atención médica, desde hospitales especializados hasta centros comunitarios, mejorando así la respuesta médica y la gestión de la enfermedad a nivel regional y nacional.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores que predicen la presentación clínica de la enfermedad por dengue en la población de los municipios de Turbo y Apartadó, en Antioquia?

2 Marco teórico

2.1 Generalidades del dengue

2.1.1 El virus del dengue y etiología

El dengue es la arbovirosis más relevante para los seres humanos. Causado por el virus del dengue (DENV), perteneciente a la familia *Flaviviridae* y al género *flavivirus*, es una enfermedad dinámica y sistémica presente en más de 100 países de las zonas tropicales y subtropicales (49-51). La enfermedad se transmite por la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, y es provocada por cuatro serotipos diferentes, conocidos como DENV1 a DENV4. Estos serotipos varían en virulencia, gravedad y potencial epidémico (52, 53) y no generan inmunidad cruzada, permitiendo hasta cuatro infecciones diferentes en un individuo (54, 55).

El virus del dengue se caracteriza por su alta tasa de mutación y diversidad genética, atribuida a la presencia de una ARN polimerasa dependiente de ARN viral que no posee capacidad correctiva (56). Esto ha resultado en la existencia de los cuatro serotipos mencionados, cada uno con distintos niveles de virulencia, gravedad y potencial endémico, y con aproximadamente un 30% de divergencia genética entre ellos. Adicionalmente, cada serotipo comprende varios subtipos o genotipos que difieren filogenéticamente y tienen distribuciones geográficas específicas (56-58).

La secuenciación de ácidos nucleicos ha facilitado la clasificación de los serotipos del virus del dengue en diferentes genotipos y subtipos o cepas. El DENV-1 cuenta con cinco genotipos (I – V), el DENV-2 se divide en seis genotipos: Sudeste Asiático-americano, Asiático I, Asiático II, Cosmopolitan, Americano y Silvestre. El DENV-3 incluye cuatro genotipos (I-IV), y el DENV-4 se clasifica en cuatro genotipos: I, II, III y Sylvatic (58-60).

Es interesante notar que se ha observado una mayor replicación in vitro del DENV-2 de origen asiático en comparación con las cepas de genotipo DENV-2 de origen estadounidense. Esta diferencia ha llevado a asociar más frecuentemente el DENV-

2 asiático con casos graves de dengue, mientras que las cepas estadounidenses tienden a ser menos virulentas (53, 58, 59).

El virus del dengue maduro se caracteriza por tener una superficie lisa y un diámetro aproximado de 50 nanómetros. Su genoma codifica tres proteínas estructurales: la proteína C, la proteína M y la proteína E, que configuran la cápside, la membrana y la envoltura, respectivamente. Además, el genoma del virus codifica siete proteínas no estructurales denominadas NS (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) (58). Mientras las proteínas estructurales dan forma al virión, las no estructurales se encargan de la replicación del ARN viral (60).

En cuanto a las funciones de las proteínas estructurales, la proteína homodimérica C, con un peso de 12 kilodalton y compuesta por 26 residuos de aminoácidos básicos y tres ácidos, es esencial para la formación de la nucleocápside durante el ensamblaje del virión (61). La proteína M juega un papel crucial en la disposición y maduración de la partícula viral, mientras que la proteína E es responsable de la unión a los receptores de las células del huésped (62).

Entre las proteínas no estructurales del virus del dengue, la NS1 y la NS2A participan activamente en el complejo de replicación del ARN. La NS1 es especialmente relevante en pruebas de laboratorio, sirviendo como un indicador clave para la detección y confirmación de la infección por dengue (63). La proteína NS3 destaca por sus múltiples funciones enzimáticas, incluyendo la actividad de ARN helicasa, RTPasa y NTPasa. Las proteínas NS4A y NS4B son componentes integrales de membrana cruciales para la replicación viral, mientras que la NS5 es una proteína con actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN (58).

El genoma del virus del dengue es un ARN monocatenario de polaridad positiva (ARNs) que incluye un marco de lectura abierto (ORF) único y largo, flanqueado por dos regiones no traducidas (5'-UTR y 3'-UTR), con una longitud total de aproximadamente 11 kilobases (58). Un aspecto crítico de este genoma es su baja fidelidad de traducción y alta tasa de mutación, estimada entre 10^{-3} a 10^{-5} sustituciones por sitio por año (64).

El proceso de replicación viral comienza con la unión del virión a los receptores de la célula huésped, seguido de su endocitosis. Luego, debido al pH ácido del endosoma, se produce un cambio conformacional en la proteína E, lo que resulta en la liberación del genoma viral al citoplasma para su traducción. El genoma entrante de cadena positiva funciona como ARNm para la traducción en una sola poliproteína y, posteriormente, como plantilla para la síntesis de ARN. Finalmente, el ARN viral y las proteínas se ensamblan en viriones maduros que son liberados de las células huésped (57).

2.1.2 Ciclo de vida y transmisión del virus del dengue

El dengue se transmite principalmente en áreas urbanas y entornos silvestres. Los vectores principales de la transmisión urbana son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*; en hábitats silvestres del sudeste asiático y África occidental, los más comunes son *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer* y *Aedes taylori* (65). La hembra de *Aedes*, responsable de transmitir enfermedades, necesita sangre para el desarrollo de sus óvulos y su metabolismo (53, 66).

En zonas pobladas, la transmisión del DENV ocurre de persona a persona a través de vectores; en zonas silvestres, se documenta que el virus se transmite principalmente entre primates y de estos a poblaciones humanas cercanas (67). En los vectores, la transmisión transovárica del virus asegura su supervivencia en períodos de sequía o entre epidemias. Además, se ha registrado que la infección en humanos puede ocurrir por transfusiones sanguíneas, trasplantes de médula, transmisión vertical y perinatal (68).

El *Aedes* se reproduce en cualquier recipiente, artificial o natural, que contenga agua limpia. Aquí, las hembras depositan sus huevos y su desarrollo pasa por varios estadios: huevo, larva, pupa y adulto (**Figura 1**). Al cubrirse los huevos con agua, las larvas emergen en pocos días; se transforman en pupas en aproximadamente 5 días y en mosquitos adultos en 2 a 3 días (69). El mosquito completa su ciclo de vida, de huevo a adulto, en 7-10 días; los adultos viven generalmente de 4 a 6 semanas. Los huevos de *Aedes aegypti* pueden proliferar en condiciones húmedas

y resistir en ambientes secos más de un año, siendo esta capacidad una de sus estrategias de supervivencia más importantes (70).

El mosquito es más activo al amanecer y al atardecer. La hembra de *Aedes* se alimenta cada 3 a 4 días; sin embargo, si no obtiene suficiente sangre, continúa alimentándose en otros momentos (69, 70). La transmisión del virus a humanos es posible cuando la hembra pica a una persona durante su periodo de viremia. Una vez infectado, el mosquito hembra puede transmitir el virus tras un período de incubación de 7 a 14 días y tiene la capacidad de infectar a otros durante el resto de su vida. Para una transmisión efectiva de la enfermedad, es esencial la coexistencia del virus, el vector y un huésped susceptible (71).

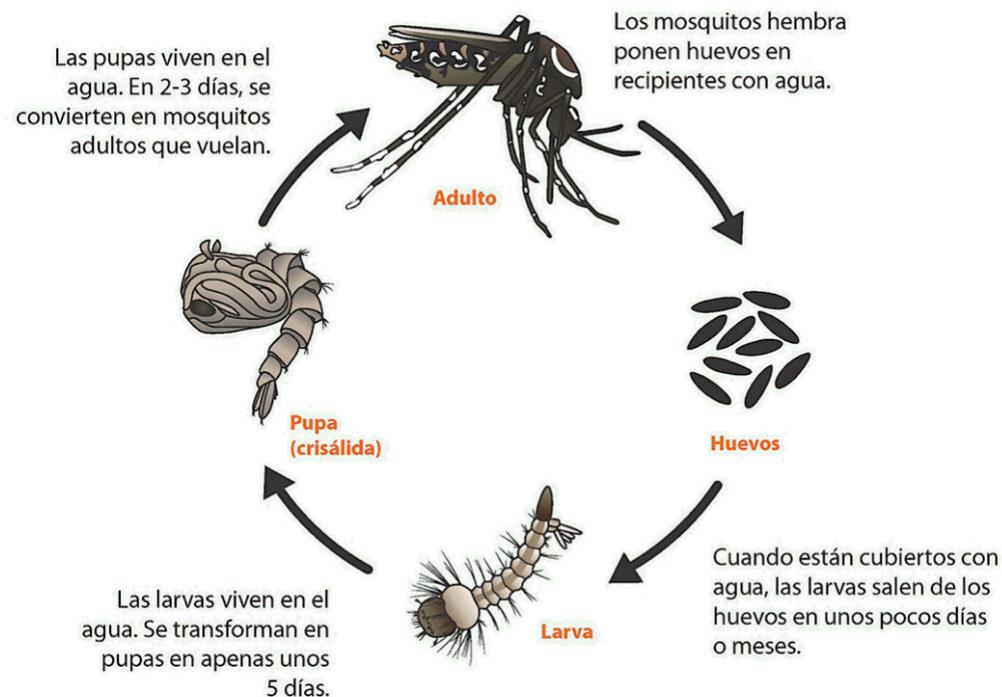


Figura 1. Ciclos de la vida de los mosquitos de la especie *Aedes*

Fuente: Centro para el Control y la prevención de Enfermedades (CDC) (69)

2.1.3 Historia y origen del dengue

Hace aproximadamente 2.000 años, el dengue se transmitía de forma natural mediante un ciclo enzootico-silvestre entre mamíferos e insectos (72). Sin embargo, en los últimos cientos de años, este ciclo ha evolucionado hacia una transmisión

rural-epidémica debido a la actividad humana, la agricultura y otras intervenciones en zonas forestales y tropicales. Esto ha llevado a un contacto directo entre humanos y animales infectados con el virus, así como a la movilidad del vector hacia regiones no selváticas (71, 72).

La literatura indica que las primeras manifestaciones del dengue en humanos ocurrieron alrededor de la Segunda Guerra Mundial en Asia y el Pacífico. Esta época fue clave para la movilidad del vector y la población susceptible (soldados y civiles), facilitando la propagación del virus DENV (73). Antes de la guerra, los casos de dengue se reportaban esporádicamente cada 1 a 30 años en todos los continentes, generalmente con síntomas leves como fiebre y dolores osteomusculares, permitiendo una resolución exitosa de la enfermedad. Después de 1945, las formas severas del dengue empezaron a documentarse principalmente en el sureste de Asia (74).

El aumento de la globalización y el incremento de la temperatura debido al cambio climático han favorecido la expansión del virus a nivel mundial. Esto se debe, en gran parte, a la reducción de los tiempos de viaje; por ejemplo, en Australia, más del 25% de los casos de dengue importados a Queensland provenían de Indonesia (75), y la mayoría de los casos en Australia Occidental fueron importados por viajeros que regresaban de Bali (76). En Taiwán, casi el 24,8% de los casos de dengue importados entre 2011 y 2016 también procedían de Indonesia (77).

En América Latina y el Caribe, el dengue comenzó a dispersarse hace pocas décadas (72). El principal vector, *Aedes aegypti*, se estableció en la región entre los siglos XVI y XVIII, coincidiendo con la llegada de buques de carga, incluyendo el comercio de esclavos (71, 78). La propagación de *Aedes albopictus*, conocido como el mosquito tigre asiático, ocurrió en los últimos 30 años (79). Su expansión se debe también a la migración poblacional y la expansión económica, y actualmente se encuentra en todos los continentes (71, 78, 79).

Durante la década de 1970, se reportaron en Latinoamérica dos grandes epidemias de dengue en las islas del Caribe y Venezuela; la primera en 1963 y la segunda entre 1968 y 1969 (80). Se detectó la presencia del serotipo DENV-I en la región

hacia 1977, mientras que los serotipos II a IV se identificaron entre 1978 y 1981 (73, 81). El serotipo 1 fue detectado originalmente en Jamaica en 1977, causando epidemias en las islas del Caribe, Venezuela, Colombia, Guyanas, Surinam, Honduras, El Salvador, Guatemala, Belice, México y Texas (82). En Cuba, entre 1977 y 1978, ocurrieron epidemias de gran alcance, afectando a más de la mitad de la población (73, 83).

Entre 1981 y 1989-1990, se produjeron en América dos grandes brotes de Dengue Hemorrágico (DH) causados por el virus DENV-2 en Cuba y Venezuela, respectivamente (83, 84). Antes de 1981, el DH era poco común en América (85). Hacia el año 2000, la mayoría del continente presentaba el vector *A. aegypti*, con un aumento en los casos y una co-circulación de los 4 serotipos, además de ser endémico para el DH (73). Durante la última década se ha observado un aumento significativo en el número de casos anuales, desde aproximadamente 250.000 al inicio de los noventa a más de 600.000 a finales del siglo XX (84). La **Figura 2** muestra visualmente este cambio en los países del continente desde 1990 hasta 2020.



Figura 2. Casos de dengue en América. Comparativo entre los años 1990 y 2000

Fuente: PAHO. Health Information Platform for the Americas (PLISA)

En Colombia, se cree que el *Aedes aegypti* fue importado de África a través de barcos de esclavos que llegaban a Cartagena, dispersándose por el país principalmente por la navegación fluvial a través del río Magdalena (86). Hacia mediados de los años cincuenta, el dengue era endémico y el 28% del territorio tenía presencia del vector (86, 87). El país estuvo libre del vector durante dos décadas, desapareciendo la transmisión del dengue (85, 86).

En los sesenta, se reportaron casos de dengue en Cúcuta procedentes de Venezuela (87), y en 1969, la reinfestación se había extendido a Uribia y Nazareth (La Guajira), Santa Marta (Magdalena), Cartagena (Bolívar) y Barranquilla (Atlántico). Entre 1971 y 1972, una gran epidemia afectó a más de 500.000 colombianos (73, 86). Para los años noventa, el virus estaba presente en todo el país, excepto en Amazonas, Vaupés y Guainía (86). Las principales epidemias reportadas ocurrieron en ciclos de dos o tres años, con los mayores números de casos en 2010 y 2013, alcanzando 150.000 y 125.554 casos respectivamente (85, 86).

Colombia es considerada un país hiperendémico, con co-circulación de los 4 serotipos del dengue. Desde las epidemias de la década de 1970, el serotipo 2 fue predominante hasta 2002; el serotipo 3 circuló brevemente en los 70 y, tras un período sin reportes, resurgió en brotes de 2002. La primera co-circulación de dos serotipos (DENV-1 y DENV-2) se registró entre 1978 y 1980, siendo esta una de las combinaciones más frecuentes en el país. Desde 1982, comenzaron a co-circular tres serotipos (1, 2 y 4), y desde 2004, se registra la presencia de las cuatro variantes del virus (85, 86).

Desde la reemergencia del virus en los años 70, la transmisión en Colombia se ha intensificado, con una expansión geográfica considerable. El país pasó de 390 municipios con casos reportados en 1990 a 743 en 2010, un aumento del 90,5% en la expansión territorial del virus (86). El vector *A. aegypti* se distribuye en casi el 90% del territorio colombiano, desde 1.800 metros sobre el nivel del mar hasta los 2.200 metros, y hasta 2014 se registró su presencia en 1.138 localidades de 30

departamentos (86). Desde 1978, la tasa de letalidad por dengue grave también ha mostrado un aumento, pasando de 1,3 % en 1999 a 19,0 % en 2016 (85, 86).

Actualmente, el dengue es considerado una de las enfermedades más importantes de transmisión vectorial y un problema de salud pública de gran relevancia a nivel mundial (50, 88). En los últimos 50 años, su prevalencia se ha multiplicado hasta 30 veces, y más del 50% de la población mundial, en más de 100 países, está en riesgo de infección por esta enfermedad (88).

2.2 Manifestaciones clínicas del dengue

2.2.1 Signos y síntomas generales

La infección por dengue es una enfermedad dinámica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y grados de gravedad. Puede desarrollarse de forma asintomática o presentar síntomas que varían desde fiebre leve y síndrome similar a la gripe hasta manifestaciones graves como choque hemorrágico. La enfermedad generalmente evoluciona en tres fases: febril, crítica y de recuperación, a lo largo de aproximadamente 9 días (**Figura 3**) (89).

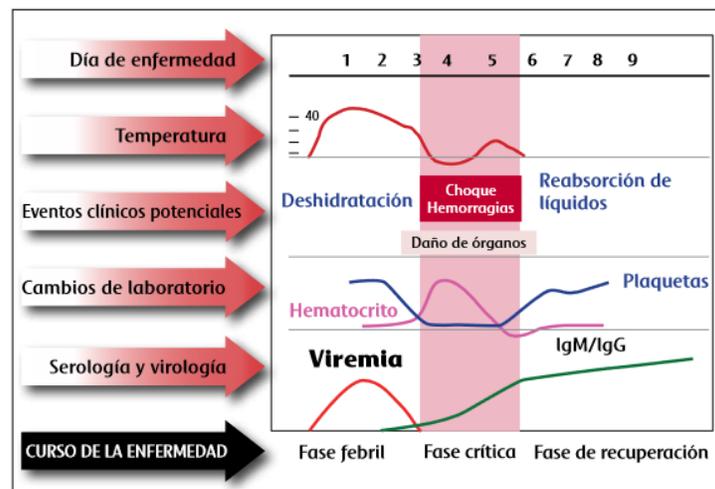


Figura 3. Curso de la enfermedad del dengue

Fuente: OMS, Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas.

Segunda edición, 2015. (89)

La fase febril se caracteriza por fiebre de 2 a 7 días, a menudo acompañada de enrojecimiento facial, eritema cutáneo, dolores corporales, mialgia, artralgia, cefalea, dolor ocular, y otros síntomas menos frecuentes como anorexia, náuseas, vómitos, dolor de garganta y conjuntivitis. Durante esta fase, es complicado diferenciar la infección por dengue de otras enfermedades febriles, así como predecir la gravedad del desenlace (89).

El inicio de la fase crítica se caracteriza por una marcada defervescencia, generalmente entre los 3 a 7 días de enfermedad. Este periodo está asociado con un aumento en la probabilidad de fuga capilar y desarrollo de hemorragias (89). Los pacientes con aumento de la permeabilidad capilar pueden desarrollar una forma grave de la enfermedad, poniendo en riesgo su vida. Los factores que determinan la gravedad de la enfermedad, aunque no se conocen completamente, incluyen características clínicas del huésped, condiciones sociodemográficas, el serotipo infectante y el tipo de infección (primaria o secundaria), entre otros (89).

El shock prolongado puede causar deterioro de órganos, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada, conduciendo a hemorragias graves. Las manifestaciones clínicas graves del dengue pueden incluir encefalitis, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, retinitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda, incluso sin evidencia de pérdida de plasma o shock (89). El final de la fase crítica se marca por el inicio de la recuperación o, en casos graves, la muerte del paciente.

La fase de recuperación dura de 48 a 72 horas, y se caracteriza por la reabsorción del líquido extravasado y una mejora general del paciente (89). La persistencia de síntomas como cefalea, dolor ocular, insomnio, alopecia, mialgia, artralgia, astenia, anorexia, mareos, náuseas y vómitos se asocia con alteraciones en parámetros inmunológicos (90). Además, se han documentado complicaciones neurológicas como encefalopatía, mielopatía, miositis y neuropatía periférica relacionadas con la infección por dengue (91).

2.2.2 Clasificación clínica del dengue

Inicialmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó el dengue en tres categorías: fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y dengue hemorrágico (92). Más

adelante, el dengue hemorrágico se dividió en cuatro grados de severidad, con las categorías III y IV definidas como síndrome de choque por dengue. Sin embargo, estas clasificaciones excluían muchos casos confirmados por laboratorio, limitando la vigilancia y control epidemiológico.

En 2009, la OMS introdujo una nueva clasificación, reemplazando las anteriores con tres categorías (

Cuadro 1): Dengue Sin Signos de Alarma (DSSA), Dengue con Signos de Alarma (DCSA) y Dengue Grave (DG). Esta clasificación se basa en la gravedad de los signos y síntomas. En 2015, se publicó una segunda edición de esta guía, incorporando aspectos como el dengue durante el embarazo y en ancianos, entre otros (89).

2.2.3 Complicaciones y factores de riesgo

La transmisión del dengue está influenciada por factores ambientales, sociales, económicos, políticos y culturales (86). Los factores más relevantes están asociados con cambios demográficos, sociales y climáticos a lo largo de la historia humana (85). La movilidad de las personas, la expansión económica y los fenómenos climáticos son elementos clave en la propagación del virus (49, 74, 93).

Estudios han identificado factores clave en la susceptibilidad al dengue grave, incluyendo antecedentes genéticos, serotipo y genotipo del virus, tipo de infección (primaria o secundaria), comorbilidades como enfermedades cardiovasculares o diabetes, y deshidratación durante la fase crítica (57, 94-97). Otros factores incluyen la edad, antigenemia de NS1 y la presencia simultánea de anti-dengue IgM e IgG, aunque la consistencia de estos indicadores varía (95-98).

La gravedad de la infección también está relacionada con la edad, afectando principalmente a menores de 5 años y ancianos (92, 99). Además, se ha observado una mayor progresión a enfermedad grave en la población femenina (96), y factores sociales como el hacinamiento y la falta de agua potable también indican un mayor riesgo (93).

Cuadro 1. Clasificación de la gravedad de dengue modificada por OPS / OMS - 2015

Dengue Sin Signos de Alarma (DSSA)	Dengue Con Signos de Alarma (DCSA)	Dengue Grave (DG)
<p>Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas / vómitos 2. Exantema 3. Cefalea / dolor retroorbitario 4. Mialgia / artralgia 5. Petequias o prueba del torniquete (+) 6. Leucopenia <p>También puede considerarse caso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 días y sin foco aparente.</p>	<p>Todo caso de dengue que cerca de la caída de la fiebre presenta uno o más de los siguientes signos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen 2. Vómitos persistentes 3. Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico) 4. Sangrado de mucosas 5. Letargo / irritabilidad 6. Hipotensión postural (lipotimia) 7. Hepatomegalia >2 cm 8. Aumento progresivo del Hematocrito 	<p>Todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidenciado por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg: hipotensión en fase tardía. 2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central (SNC)) 3. Compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros Órganos

Fuente: OPS / OMS. Guía para la atención de enfermos en la región de las Américas (89)

2.3 Inmunología y Patogénesis del dengue

2.3.1 Mecanismos de patogénesis y respuesta inmune

Los mecanismos de patogénesis del dengue no están completamente claros debido a la falta de modelos animales adecuados (100, 101). Se reconocen factores virales como la virulencia y transmisibilidad del virus, y factores del huésped como la respuesta inmune y características genéticas (50, 100, 102). Según la hipótesis de la virulencia del virus, algunas cepas del DENV son responsables de enfermedades más graves, y se ha observado que diferentes cepas evolucionan y varían en capacidad de infección (100).

En cuanto al huésped, la infección por dengue desencadena mecanismos inmunopatogénicos que pueden resultar en una "tormenta de citocinas", activando el sistema del complemento y contribuyendo al desarrollo de formas graves de la enfermedad, especialmente en infecciones secundarias (50).

La respuesta inmunológica humoral es crucial contra el DENV. Los cuatro serotipos presentan una homología de secuencia de nucleótidos de 60 o 70% y están estrechamente relacionados (50). La infección primaria suele ser una fiebre leve, mientras que una infección secundaria con un serotipo diferente puede llevar a manifestaciones clínicas más graves (89). La inmunidad homotípica proporciona protección duradera contra el mismo serotipo, pero la inmunidad heterotípica contra otros serotipos es de corta duración y puede aumentar el riesgo de enfermedad grave (50, 103). La base de la inmunidad homotípica se cree que radica en los anticuerpos neutralizantes (104).

En infecciones primarias, se observa una rápida aparición de anticuerpos IgM y una respuesta más lenta de IgG, así como la formación de células B de memoria (50, 102). Sin embargo, las infecciones secundarias conllevan un riesgo significativo de enfermedad grave debido a la presencia de anticuerpos de reacción cruzada que facilitan la infección de células con receptores FcγR, un fenómeno conocido como amplificación dependiente de anticuerpos (ADE) (103). La respuesta celular también juega un papel crucial en la patogénesis del DENV. El virus puede infectar células

T CD4+ y CD8+, y al igual que los anticuerpos específicos del DENV, esta respuesta puede ser protectora o perjudicial (105).

2.3.2 Polimorfismos de nucleótido único y su relación con la inmunidad

Un polimorfismo de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) es una variación en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) que afecta solo una base individual (106). Estos SNP pueden influir en la regulación y/o codificación de genes mediante tres mecanismos: modulación de la expresión de receptores, alteración de la afinidad por sus ligandos o cambio en la capacidad de señalización (107). Entre los polimorfismos más estudiados en genes del huésped en relación con la infección por DENV se encuentran los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I (HLA-A y HLA-B), la quinasa Janus 1 (JAK1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento transformante (TGF)-B1, la linfotoxina alfa (LTA), los fenotipos del sistema ABO, la isoforma CD32 del receptor Fc γ (Fc γ RIIa) y la proteína de membrana tipo-II con un dominio extracelular de lectina tipo C (DC-SIGN) (108-111).

La existencia de variantes alélicas en las secuencias codificantes del complejo principal de histocompatibilidad tipo B (MIC-B) y la fosfoinositol fosfolipasa C épsilon 1 (PLCE1) (27), así como la ascendencia africana (92, 112), demuestra cómo el perfil genético de un individuo puede estar relacionado con la gravedad de la enfermedad. Otros genes que influyen en la respuesta inflamatoria incluyen CD209, que produce el receptor de células dendríticas DC-SIGN, y CLEC5A. Además, el gen FcRIIA, que codifica los receptores de tipo Fc expresados en las células presentadoras de antígenos, juega un papel directo en los mecanismos de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE) (30). Los genes que codifican para los receptores tipo toll (TLRs), que participan en la activación de las células del sistema inmunológico innato, también son importantes en este contexto.

2.4 Diagnóstico y tratamiento

Aunque muchos casos de dengue se diagnostican únicamente por la clínica de la enfermedad, existen herramientas diagnósticas específicas y altamente confiables aplicables en diferentes fases de la enfermedad, reduciendo el riesgo de

tratamientos inespecíficos. Durante la fase febril que dura entre 2 y 7 días, el diagnóstico puede realizarse mediante el aislamiento viral, la detección del genoma del virus o la presencia de partículas antigénicas como la NS1. Después de los primeros 5 días, el diagnóstico debe basarse en pruebas serológicas, como la identificación de IgG o IgM (89).

El aislamiento viral se efectúa inoculando una muestra clínica de sangre total, suero, plasma o tejido homogeneizado en diferentes líneas celulares; comúnmente se utilizan las líneas C6/36 de *Aedes Albopictus* y líneas de mamífero como Vero (del mono verde africano), LLCMK2 (riñón de mono Rhesus) y BHK21 (riñón de cría de hámster) (113). Posteriormente, se realiza un ensayo de inmunofluorescencia o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, el aislamiento viral está limitado por el tiempo que requiere y la infraestructura necesaria, además del corto periodo de toma de muestra (114).

En cuanto a las pruebas para detectar el genoma viral, se utilizan métodos de amplificación por RT-PCR o métodos de amplificación isotérmica. A pesar de su alta sensibilidad, estas pruebas son poco accesibles debido a su complejidad, así como a la demanda de recursos técnicos y personal calificado (115).

La detección del antígeno viral NS1, mediante pruebas ELISA y ensayos inmunocromográficos rápidos, permite determinar la presencia de infección primaria o secundaria. Generalmente, los ensayos basados en NS1 son útiles tanto para detectar como para confirmar la infección por dengue (63). Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas disminuye durante infecciones secundarias y es menor para DENV-4 y DENV-2 en comparación con DENV-1 (116). Es importante tener en cuenta estas variaciones de sensibilidad al aplicar pruebas basadas en NS1 para un diagnóstico preciso del dengue.

Las pruebas serológicas son las más utilizadas para detectar el dengue debido a su bajo costo y simplicidad. Se utiliza la prueba ELISA para la detección de IgG e IgM, siendo la sensibilidad y especificidad del ELISA de detección de IgM, con sueros recolectados cinco días o más después del inicio de la fiebre, de entre un 90% y 98% (113). Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de los ensayos basados en

IgM varían significativamente, dependiendo de la calidad del antígeno utilizado y pueden diferir entre los diferentes kits disponibles en el mercado (117).

En cuanto al tratamiento, no existe una terapia específica para el dengue. Las intervenciones se centran en el manejo de síntomas y la prevención de complicaciones. Una hidratación adecuada es generalmente suficiente para las formas no complicadas de la enfermedad, pudiendo ser administrada extrahospitalariamente. En casos de dengue grave, la reposición de líquidos intravenosos es crucial para prevenir el shock (118). Varios ensayos clínicos han probado fármacos como carbazocromo (119), prednisolona (120), lovastatina (121), cloroquina (122), balapiravir (123) y celgosivir (124), pero aún no han producido los resultados esperados. Idealmente, un tratamiento efectivo debería ser aplicable a todos los serotipos del dengue, resolver rápidamente los síntomas, tener una toxicidad mínima, ser fácilmente distribuible, tener mínimas interacciones con otros medicamentos y ser seguro para adultos, niños, bebés, mujeres embarazadas y pacientes con comorbilidades (55, 125).

A nivel mundial, se ha aprobado la vacuna tetravalente contra el dengue (TDV), comercializada como Dengvaxia (CYD-TDV) y desarrollada por Sanofi Pasteur. Esta es la primera vacuna aprobada para su uso global, especialmente en países con alta incidencia (126, 127). La eficacia combinada de la TDV, según 11 estudios, es del 58% (IC 95%: 46–67%) (127). La OMS recomienda su uso en áreas con prevalencia superior al 70%, pero no para personas sin infecciones previas, ya que puede incrementar el riesgo de enfermedad grave. Hay otras vacunas en desarrollo y ensayos clínicos, incluyendo vacunas de subunidades, basadas en vectores y de ADN. A pesar de estos avances, el uso de la vacuna es limitado y sujeto a restricciones significativas, por lo que su eficacia en diferentes poblaciones sigue siendo un desafío importante (126, 127).

2.5 Aspectos sociodemográficos y epidemiológicos

2.5.1 Epidemiología global y nacional del dengue

Debido a que la mayoría de los casos de dengue cursan de manera asintomática, es difícil estimar con exactitud la incidencia de la enfermedad. Se estima que

anualmente pueden presentarse alrededor de 390 millones de casos nuevos en el mundo, de los cuales aproximadamente el 75% son asintomáticos (54, 88). La incidencia del arbovirus ha aumentado globalmente en las últimas décadas, estimándose que cerca de la mitad de la población mundial está en riesgo de contraer la enfermedad (128). Anualmente se presentan unos 500.000 casos graves, con una tasa de mortalidad de hasta el 10% en pacientes hospitalizados y del 30% en aquellos que no acceden a servicios de salud (49).

Un estudio que analizó datos de 76 países documentó que la incidencia de la enfermedad se duplica cada diez años, pasando de 8,3 millones de casos en los años 90 a 58,4 millones en 2013 (4). Actualmente, el dengue es endémico en más de 120 países, afectando principalmente a las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (54, 55, 128).

En las Américas, el dengue presenta un patrón endemo-epidémico, con brotes cada tres o cinco años. Se han documentado cuatro períodos importantes de incidencia entre 1600 y 2010: 1) 1600-1946, marcado por la introducción del dengue en las Américas; 2) 1947-1970, período del plan continental para la erradicación del dengue; 3) 1971-1999, caracterizado por la reinfestación; y 4) 2000-2010, con mayor dispersión y circulación del virus (49).

En la década de 1980, en las Américas se reportaron un millón de casos de dengue, cifra que ascendió a 4,7 millones entre 2000 y 2017 (49). El año 2019 registró uno de los mayores números de casos en la historia de la enfermedad en la región de las Américas, con 3,1 millones de casos, de los cuales aproximadamente 25.000 fueron casos graves de dengue. Bangladesh, Malasia, Filipinas y Vietnam también reportaron cifras significativas, con más de 100.000 casos cada uno (52).

En 2022, la región de las Américas reportó 2,8 millones de casos de dengue, lo que representa una incidencia de 283,5 casos por 100.000 habitantes, y se registraron 1.290 defunciones asociadas a la enfermedad. Hasta la semana epidemiológica 52, los países con mayor número de casos fueron Brasil con 2.363.490 casos, seguido por Nicaragua, Perú, Colombia y México. En ese año, se confirmaron 4.606 casos graves de dengue, principalmente en Brasil y Colombia (129). Durante 2023, se

reportaron en la región 4,3 millones de casos, 7.423 casos graves y 2.232 muertes por dengue (130).

Históricamente, en América, el dengue afectaba principalmente a adultos, un patrón que contrastaba con lo observado en Asia (39). Sin embargo, en años recientes, se ha notado un incremento en la incidencia de dengue en niños, especialmente en Brasil y Colombia. Desde 2008, ambos países han registrado un aumento significativo en casos y muertes relacionadas con el dengue (39, 99, 131, 132). Para 2023, la incidencia en niños, que solía ser menor al 7%, se elevó a un promedio máximo del 22,0% (99). En Colombia, desde 2010, la mitad de los casos graves de dengue han ocurrido en menores de 15 años, y un estudio reciente reportó una seroprevalencia del 85% en niños de 4 a 11 años (131).

El comportamiento del dengue en Colombia en 2022 siguió la tendencia observada en las Américas. Hasta la Semana Epidemiológica 52, se reportaron 69.497 casos, 1.371 de dengue grave y 48 muertes, cifras entre las más altas en la historia del dengue en la región (133). En 2023, la situación empeoró, con 127.925 casos reportados, superando en un 33,0% los casos del año epidémico 2015. Además, se notificaron 1.672 casos de dengue grave y 90 defunciones (130).

El dengue representa una carga financiera significativa para el sistema de salud y los individuos. En las Américas, el costo anual de atención a la enfermedad es aproximadamente de 2.100 millones de dólares, sin incluir el control de vectores (4). Se estima que en Colombia, los costos institucionales para la prevención y control del dengue en la década pasada alcanzaron los 300 millones de dólares, y en 2010, los costos por atención de pacientes rondaron los 90 millones de dólares (86).

Además, el impacto social del dengue es considerable. Un estudio de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) del dengue en las principales regiones endémicas entre 1990 y 2019 reveló un incremento en la incidencia de la enfermedad. Las tasas de incidencia normalizada por edad por cada 100.000 habitantes aumentaron de 557,5 en 1990 a 750,4 en 2019, y los casos se elevaron de 30,7 millones a 56,9 millones en el mismo período (134).

2.5.2 Contexto sociodemográfico de Turbo y Apartadó

Turbo y Apartadó son dos municipios colombianos ubicados en la Región del Urabá antioqueño, al noroccidente de Colombia, a 3 y 25 metros sobre el nivel del mar (msnm), respectivamente. La temperatura en estos municipios varía entre 23 y 40°C. Turbo está situado a una latitud de 8.0951588 y una longitud de -76.7284559, mientras que Apartadó se encuentra en una latitud de 7.882761 y una longitud de -76.624692. La densidad poblacional de Turbo y Apartadó es de 42,4 y 211,0 habitantes por kilómetro cuadrado, respectivamente (135) (**Figura 4**).

Apartadó se compone de 4 corregimientos, 2 resguardos y 49 veredas. Turbo, por su parte, cuenta con 20 corregimientos, 241 veredas y 3 resguardos. la **Figura 5** muestra la distribución de la población en ambos municipios por sexo y edad. Las proyecciones poblacionales para 2023 en Turbo y Apartadó fueron de 133.811 y 136.374 habitantes, respectivamente. En Turbo, el 36,7% de la población es adulta (de 27 a 59 años), y los menores de 12 años representan el 26,6%. En Apartadó, los adultos constituyen el 43,4% y los menores de 12 años el 21,5% (136, 137).

2.5.3 Historial y estadísticas locales del dengue en Turbo y Apartadó

Históricamente, los municipios de Urabá se han caracterizado por ser una de las zonas del país con las mayores incidencias de dengue, zika y chikungunya, situación agravada principalmente por los problemas de abastecimiento de agua potable (86). En el departamento de Antioquia, Turbo y Apartadó figuran entre los principales contribuyentes de casos de dengue. En 2020, según el boletín departamental de la semana epidemiológica 6, Medellín, Apartadó y Turbo aportaron las mayores incidencias con 178, 83 y 42 casos, respectivamente (138).

En 2022, la región de Urabá contribuyó con el 44,2% (956/2164) de todos los casos reportados en Antioquia; Apartadó y Turbo aportaron el 31,9% y 24,9% de estos casos, respectivamente, siendo los municipios con mayor número de casos en la región (139). Entre 2015 y 2019, se registró un aumento del 67,2% en la incidencia del dengue en esta área antioqueña, lo que resultó en un incremento del 88,9% en casos graves de dengue, convirtiendo a la región en un lugar clave para estudiar la incidencia cambiante y las características de la enfermedad (135).



Figura 4. Ubicación geográfica de los municipios de Apartadó y Turbo en Urabá, Antioquia, Colombia.

Fuente: Antioquia en datos. <https://www.antioquiadatos.gov.co/?s=ficha>

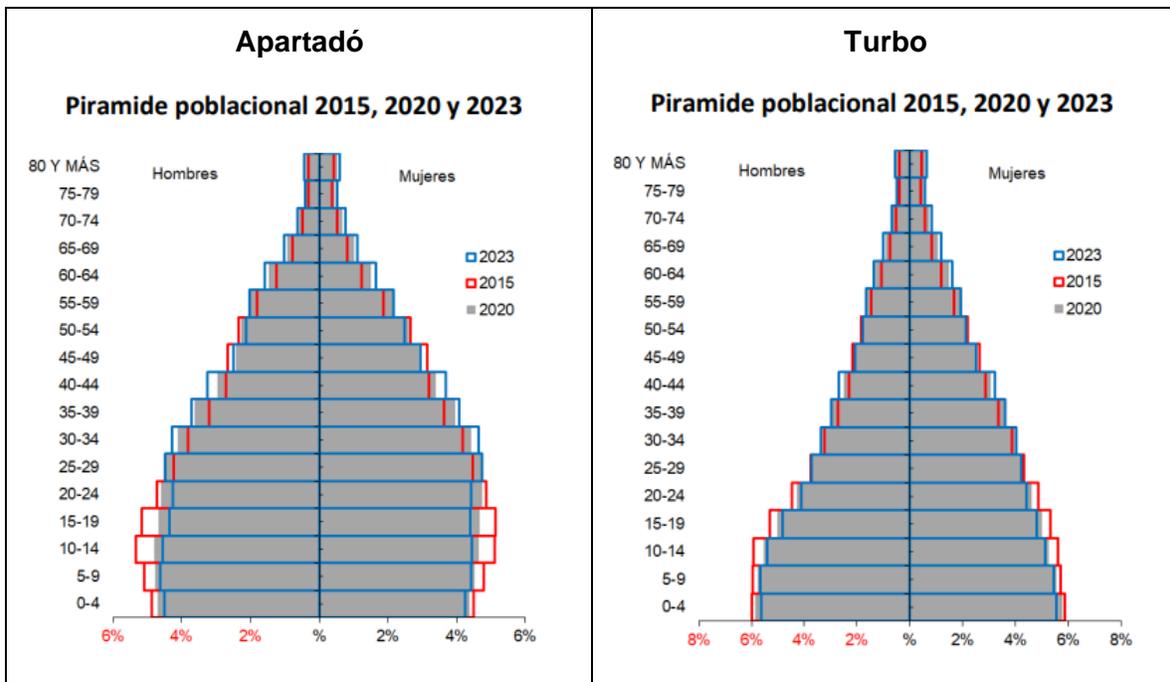


Figura 5. Pirámide poblacional de Apartadó y Turbo. 2015, 2020 y 2023

Fuente: Antioquia en datos: Fichas municipales 2020-2021 Disponible en: <https://www.antioquiadatos.gov.co/index.php/fichas-municipales-2020-2021/>

2.5.4 Factores ambientales y sociales influyentes en Turbo y Apartadó

Las condiciones que explican el comportamiento endémico de dengue en los municipios de Antioquia incluyen alta densidad y movilidad poblacional, intensa actividad comercial con otros municipios y condiciones eco-epidemiológicas favorables para la proliferación del vector (86). Turbo y Apartadó, ubicados al nivel del mar, presentan temperaturas superiores a 20°C, lo cual es propicio para el desarrollo larvario del mosquito y la replicación del virus (86, 135).

La economía de la región de Urabá está dominada por el cultivo y exportación de banano, lo que genera una alta movilidad de personas (140). Además, esta zona ha sido afectada históricamente por el conflicto armado, provocando desplazamientos internos y migración no convencional hacia Panamá y otros países de Centro y Norteamérica (141). Estos fenómenos de movilidad son factores clave en la propagación del virus del dengue.

El acceso deficiente al agua potable también es un factor determinante en la prevalencia del dengue. En Turbo, la cobertura de acueducto alcanzaba solo el 33,5% y la de alcantarillado el 7,6% en 2019. En Apartadó, las coberturas para estos servicios eran del 84,6% y 83,9%, respectivamente, en el mismo año (136, 137). Esta situación obliga a la población a almacenar agua, creando condiciones ideales para la cría de mosquitos vectores (86).

2.6 Modelos predictivos: Fundamentos y estudios previos

2.6.1 Fundamentos de modelos predictivos en epidemiología

Los modelos predictivos o de pronóstico buscan prever, predecir o estimar la probabilidad o el riesgo de futuras condiciones de un evento. Estos modelos no determinan la causalidad, aunque pueden incluir variables relacionadas. Es esencial no implementar ningún modelo predictivo en la práctica clínica hasta que su desempeño haya sido evaluado en nuevos pacientes (142-145).

Hay dos tipos principales de modelos predictivos: 1) modelos de clasificación, que categorizan información basándose en datos históricos para determinar si pertenece o no a una categoría específica; y 2) modelos de regresión, utilizados

para realizar estimaciones o predicciones de valores (146). La implementación de estos modelos implica generalmente tres fases: desarrollo, validación e impacto. El desarrollo incluye la identificación y ponderación de predictores y la estimación del rendimiento predictivo. La validación implica probar el rendimiento del modelo en nuevos participantes. Finalmente, la fase de impacto cuantifica si el uso del modelo mejora la toma de decisiones clínicas y los resultados en salud (142, 146-148).

Los diseños epidemiológicos más favorables para estos análisis son los de cohorte, especialmente prospectivos. Sin embargo, predominan en la literatura los modelos predictivos con diseños retrospectivos de casos y controles, que no siempre permiten la estimación de riesgos absolutos debido a que suelen provenir de poblaciones de tamaño desconocido (142). Para las muestras, se recomienda contar con un rango de 10 a 50 desenlaces por cada variable independiente en el modelo (142).

Aunque abundan los modelos predictivos en la literatura médica, pocos se implementan en la práctica clínica (148). En el ámbito de la salud, estos modelos suelen estimar el riesgo o probabilidad de que un individuo desarrolle un estado de salud específico, complicaciones o la muerte en un tiempo determinado (149). Comúnmente se usan en atención primaria para diagnósticos y tratamientos (como la puntuación de Framingham en enfermedad cardiovascular) y en atención secundaria para estimar riesgos a largo plazo (como el índice de Nottingham en cáncer) (142, 147).

En el ámbito de la medicina moderna, la implementación de modelos predictivos basados en aprendizaje automático ha revolucionado el enfoque hacia la gestión de riesgos y la generación de alertas tempranas. Estos modelos no solo aportan a la precisión en diagnósticos y tratamientos, sino que también abren caminos hacia una medicina más personalizada y preventiva. Entre los principales modelos utilizados se encuentran las redes neuronales, las máquinas de soporte vectorial, los árboles de decisión, el método de random forest, las regresiones lineales y logísticas, y los modelos bayesianos.

Las redes neuronales, inspiradas en la estructura y funcionamiento del cerebro humano, se componen de nodos interconectados que simulan neuronas. Su capacidad para procesar grandes cantidades de datos a través de múltiples capas las hace idóneas para tareas complejas como el reconocimiento de patrones en datos médicos, lo que es fundamental en el diagnóstico de enfermedades a través de imágenes.

Las Máquinas de Soporte Vectorial (SVM) son otra herramienta poderosa, que funciona identificando el hiperplano óptimo para separar diferentes categorías de datos. En un contexto médico, las SVM son particularmente útiles en la clasificación binaria, como determinar la presencia o ausencia de una condición médica.

Los árboles de decisión son modelos más intuitivos que simulan el proceso de toma de decisiones humanas, identificando las variables más relevantes y sus interacciones. Esto se traduce en la práctica clínica como una herramienta para guiar las decisiones basadas en síntomas y resultados de pruebas.

El método de random forest mejora y complica los árboles de decisión al construir múltiples árboles con datos de muestra aleatorios y luego combinar sus predicciones. Este enfoque reduce el riesgo de sobreajuste y es particularmente eficaz en el manejo de grandes conjuntos de datos, lo que es común en estudios médicos.

En cuanto a las regresiones, tanto lineales como logísticas, estas ofrecen una forma de predecir variables continuas (como en el caso de las lineales) o probabilidades (en el caso de las logísticas). Por ejemplo, una regresión logística puede predecir la probabilidad de que un paciente sufra una enfermedad cardíaca basándose en factores como edad, peso y colesterol.

Por último, los modelos bayesianos, que se basan en el Teorema de Bayes, ofrecen un marco para actualizar la probabilidad de un diagnóstico a medida que se dispone de nueva información. Esto es crucial en entornos médicos donde los diagnósticos deben ajustarse continuamente a medida que se obtienen nuevos datos.

Estas técnicas ofrecen herramientas cada vez más eficaces para la gestión de riesgos y la generación de alertas tempranas, con predicciones que pueden ser altamente precisas (150).

2.6.2 Revisión de modelos existentes para enfermedades similares

El uso de modelos predictivos en el estudio de las arbovirosis es relativamente reciente. Su principal aplicación está en el análisis espaciotemporal de las enfermedades, la reproducción de vectores y los cambios ambientales que favorecen la diseminación de estas enfermedades (66, 143). En una revisión de 2023 que incluyó 41 artículos sobre estudios predictivos de arbovirus, se identificaron 16 métodos diferentes de aprendizaje automático. Los más comunes fueron la red neuronal artificial (12 veces), seguida de las máquinas de soporte vectorial (9 veces) y las redes bayesianas (8 veces). Otros métodos aplicados incluyen random-forest, modelos de regresión, modelos ARIMA/SARIMA y Modelos Aditivos Generalizados (GAM) (143).

Una revisión reciente sobre predicción espaciotemporal de arbovirus analizó 139 artículos publicados entre 2015 y 2020. Se identificaron cinco grupos principales de enfoque: 1) predicción de arbovirus (80 artículos), 2) detección de arbovirus (15 artículos), 3) predicción de brotes y riesgos (18 artículos), 4) dinámica de criaderos y vectores (10 artículos), y 5) presencia espaciotemporal (9 artículos) (151). Los estudios enfocados en mapear el riesgo de transmisión se centran principalmente en: 1) mapas mundiales para identificar límites, carga y efectos futuros; 2) modelos regionales para predecir la propagación de epidemias entre países; y 3) modelos nacionales y subnacionales basados en datos locales (152).

2.6.3 Importancia y aplicabilidad de modelos predictivos en el dengue

En el estudio del dengue, se han utilizado modelos predictivos para mejorar la toma de decisiones en salud pública. Estos modelos se han centrado en analizar factores socioeconómicos, ambientales y biológicos para predecir la aparición de nuevas epidemias y clasificarlas espaciotemporalmente. Aunque pueden anticipar brotes y su ubicación, su capacidad para evaluar la gravedad de la enfermedad es limitada (66, 153).

Los modelos predictivos en dengue suelen enfocarse en variables climáticas y ecológicas como predictores clave de la infección por DENV, incluyéndolas en aproximadamente el 50% de los estudios (152, 154, 155), y alrededor del 70% se basan exclusivamente en factores climáticos (156). Además, los Sistemas de Alerta Temprana (SAT) en vigilancia epidemiológica también incluyen indicadores entomológicos, demográficos, epidemiológicos y socioeconómicos (157). En modelos recientes de brotes y análisis espaciotemporal, las variables de movilidad humana están empezando a ser incluidas (152).

Para el diagnóstico, los modelos suelen identificar como variables clave la fiebre, artralgia/mialgia y conteos de plaquetas y glóbulos (155). Estos modelos han asociado la hepatitis, el estado de choque, el estado mental alterado, la diabetes y la frecuencia de pulso alta con la mortalidad en pacientes con dengue (158).

En cuanto a la gravedad de la enfermedad o la progresión a Dengue Grave, los modelos predictivos han priorizado variables diagnósticas recomendadas por la OMS (89). Se han identificado cerca de 108 marcadores virales y del huésped recolectados dentro de las primeras 72 horas de la enfermedad (159). Entre los predictores claves se encuentran la presencia de comorbilidades, conteo de plaquetas, leucocitos, linfocitos, pruebas diagnósticas, porcentaje de monocitos, Alanina Aminotransferasa (ALT), hematocrito, porcentaje de neutrófilos, Aspartato Transaminasa (AST), infección secundaria, presión arterial, letargo, petequias, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómito persistente, edad y género, entre otros (95, 160-162). Los modelos predictivos enfocados en la gravedad del dengue o su progresión a Dengue Grave suelen priorizar variables diagnósticas recomendadas por la OMS (89).

Algunos metaanálisis han indicado que el sexo femenino tiene un mayor riesgo de dengue grave (OR: 1,13; IC 95% [1,01 – 1,26]), aunque esta tendencia varía en niños. La presencia de comorbilidades preexistentes, como diabetes, hipertensión, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular y obesidad, aumenta significativamente el riesgo de enfermedad grave. Además, una infección secundaria y ciertos serotipos, especialmente el serotipo 2, están asociados con un

mayor riesgo de gravedad en niños (96, 162). Los recuentos bajos de plaquetas y niveles altos de AST también son predictores importantes en la gravedad del dengue (95, 96, 159, 163), y se sugiere que la inflamación aguda temprana con afectación hepática es crucial en la evolución de la enfermedad (161, 163). Por otro lado, se ha estudiado la relación entre los grupos sanguíneos y la gravedad del dengue, encontrando que el grupo sanguíneo O podría ser un factor de riesgo potencial (164). Además, el uso de marcadores genéticos, como 13 SNP en 11 genes inmunitarios innatos, ha sido explorado para identificar individuos con mayor riesgo de desarrollar dengue grave (165).

En cuanto a la metodología de estudio, los enfoques supervisados han sido los más utilizados en el estudio del dengue, aunque los métodos bayesianos y el aprendizaje automático están ganando popularidad (154). Técnicas como el aprendizaje automático y el Big Data se están aplicando cada vez más (155). En el análisis estadístico, predominan la regresión lineal o logística, la regresión de Poisson, modelos generalizados y series temporales (166). La regresión logística se usa comúnmente en la predicción diagnóstica, mientras que la lineal se emplea en análisis espacial (167). Las Redes Neuronales y Árboles de Decisión, seguidos por las máquinas de soporte vectorial, se destacan entre los modelos con mejor rendimiento en estudios sobre el dengue (155).

2.6.4 Estudios relevantes sobre el dengue en Colombia y específicamente en Antioquia

Los estudios sobre dengue grave en Colombia se han enfocado principalmente en metodologías genéticas y diseños epidemiológicos y analíticos convencionales, con poca aplicación de modelos predictivos. No obstante, estos estudios convencionales han reportado hallazgos significativos en los últimos cinco años, enfocándose en análisis espaciotemporales, genéticos e inmunológicos, con un creciente interés en la población infantil (168).

Se ha identificado que la región centro-este de Colombia no solo presenta una alta prevalencia de dengue a lo largo de los años, sino también una mayor frecuencia de casos graves. Además, se reconoce que el comportamiento del dengue en el país está influenciado por factores múltiples, como la variación estacional de la

temperatura y las condiciones socioeconómicas. Un desafío en la vigilancia epidemiológica del dengue es la insuficiente tasa de notificación en algunas regiones y la baja búsqueda activa de la circulación de los diferentes serotipos (168).

Ordoñez-Sierra y colaboradores (169) llevaron a cabo un análisis multinivel en tres municipios colombianos (La Mesa, Anapoima y Apulo) durante 2010-2015, evaluando los factores sociales, climáticos y entomológicos que influyen en la incidencia del dengue. Determinaron que la temperatura es el factor de mayor influencia, seguido de la humedad, la precipitación, la infancia, la vida urbana y el sistema de salud contributivo.

Con relación al dengue grave en niños (0 a 17 años), estudios en el Caribe colombiano reportaron una tasa de incidencia de 45,1 casos por 100.000 habitantes, siendo más comunes en menores de 10 años y con síntomas como fiebre, mialgia y artralgia (170). En Huila, se observaron signos neurológicos significativos durante la enfermedad severa en niños, incluyendo convulsiones tónico-clónicas (73%), alteraciones de la conciencia (27%), irritabilidad (27%) y ataxia (18%) (171).

El campo de la composición genética y los estudios inmunológicos también ha sido explorado en Colombia (172, 173). Un estudio en Cali mostró una rápida expansión y activación de células plasmáticas secretoras de IgG y células T reguladoras en casos graves; en niños, se observó un aumento de células NK proinflamatorias, una expansión inadecuada de monocitos CD16 y alta expresión del FcγR CD64 (172). La secuenciación de ARN de una sola célula ha revelado marcadores moleculares clave en la progresión a dengue grave (173).

En Bucaramanga, un estudio con 820 pacientes, incluyendo 173 con Dengue Hemorrágico (DH), reveló que el ácido docosahexaenoico (DHA) en pacientes con dengue se asocia con mayores probabilidades de progresión a DH, mientras que el ácido dihomo-γ-linolénico (DGLA) indica menores probabilidades (174). Además, estudios del brote de 2019-2020 concluyeron que la Linfocitosis Hemofagocítica (HLH) es una complicación grave y potencialmente mortal del dengue, especialmente en niños durante brotes (175).

Entre 2009 y 2015, se analizaron 110 casos fatales de dengue en Santander y Valle del Cauca, comparándolos con 2017 controles. Los hallazgos indicaron que factores como el aumento de la edad, dificultad respiratoria, alteración de la conciencia y aumento de la frecuencia cardíaca incrementan la probabilidad de muerte (176).

En Colombia, los estudios predictivos sobre dengue o dengue grave son limitados. Los que existen datan de varios años atrás o no se centran exclusivamente en el territorio colombiano. Algunos se han enfocado en la predicción espaciotemporal de epidemias de dengue y dengue grave (177). Los estudios multicéntricos han resaltado un fuerte componente genético que predispone al riesgo de dengue grave (178), y han identificado aproximadamente 20 genes asociados con la gravedad de la enfermedad (179).

En Antioquia, los estudios sobre dengue grave se han centrado principalmente en Medellín. Un análisis de datos entre 2009-2017 sugirió que el movimiento humano podría influir en la propagación del dengue (180). Además, el estudio de Carabalí y colaboradores en 2022, titulado “A joint spatial marked point process model for dengue and severe dengue in Medellín, Colombia”, encontró que la edad y el nivel socioeconómico están asociados con la incidencia de dengue, evidenciando agrupaciones para casos generales, pero no para casos graves (181).

2.6.5 Análisis crítico de metodologías y hallazgos

Una limitación de los modelos predictivos del dengue grave es que rara vez combinan variables de diferentes dominios (climáticos, sociodemográficos, ecológicos, etc.). Generalmente, estos modelos evalúan variables de un solo dominio, y en su mayoría se centran en la predicción a partir de factores climáticos o ambientales (152). Además, suelen utilizar datos longitudinales extensos (anuales, décadas) y pocos se ajustan a los desfases temporales que esto puede implicar, lo cual es relevante dado el comportamiento cíclico del dengue.

En una revisión sistemática reciente, se encontró que aproximadamente el 20,2% de los modelos predictivos para dengue grave carecían de validación y solo el 5,2% reportaron validación externa. Muchos presentan deficiencias en la descripción de su metodología y en las medidas de rendimiento (156). Sería beneficioso considerar

la partición de la muestra en conjuntos de entrenamiento y prueba y evaluar la capacidad predictiva en muestras externas, una práctica poco utilizada (152). La falta de validación adecuada puede comprometer la capacidad de los modelos para identificar correctamente los riesgos de dengue grave, por lo que es crucial adaptarlos junto con otros hallazgos clínicos para una evaluación precisa del riesgo (95).

A pesar de la capacidad de los modelos predictivos para anticipar brotes de dengue y su ubicación, su uso en la evaluación de la gravedad de la enfermedad es limitado debido a diversas dificultades, como la falta de ciertos datos o la pérdida significativa de información. Marcadores como la viremia, el estado nutricional y los niveles de proteína C reactiva, colesterol total y triglicéridos rara vez se analizan debido a la falta de datos disponibles (182). Además, los investigadores a menudo enfrentan desafíos como datos incompletos, falta de disponibilidad en momentos críticos o limitaciones de los datos, que generalmente solo están disponibles a nivel nacional y no en regiones o territorios más específicos. La selección de predictores y la determinación del tamaño de la muestra también son desafíos en los modelos predictivos de dengue (142).

Para futuras investigaciones pronósticas del dengue, se recomienda incluir factores microclimáticos (como la velocidad del viento y la presión del aire), explorar diferentes áreas geográficas - ya que los hallazgos en un territorio a menudo no son extrapolables a otros lugares - y considerar la densidad de vectores y los datos de larvas de mosquitos (166). Aunque Colombia es un país hiperendémico y Antioquia contribuye con una alta proporción de casos de dengue y dengue grave, los modelos predictivos aplicados al estudio de la enfermedad son limitados, tanto en el país en general como en Antioquia en particular (177-181).

3 Hipótesis

Se plantea que la manifestación clínica del dengue en los municipios de Turbo y Apartadó, en el departamento de Antioquia, puede ser predicha a partir de una serie de factores. Estos incluyen las condiciones el serotipo del virus DENV causante de la infección, la presencia de coinfecciones, las características clínicas específicas del paciente, los parámetros de laboratorio relevantes y los factores sociodemográficos de la población en estudio. Se hipotetiza que la interacción y la influencia combinada de estos factores son determinantes clave en la variabilidad de las presentaciones clínicas del dengue en esta región específica.

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Predecir la presentación clínica del dengue, en función del serotipo y los antecedentes de infección, la presencia de coinfecciones y las condiciones sociodemográficas y clínicas, en población de los municipios de Turbo y Apartadó, del departamento de Antioquia.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las condiciones sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas de pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó, del departamento de Antioquia, entre 2020 y 2022.
2. Caracterizar las infecciones por dengue en términos de serotipo infectante, antecedentes de infección, presencia de coinfecciones y la edad en pacientes de los municipios de Turbo y Apartadó, del departamento de Antioquia, entre 2020 y 2022.
3. Identificar las condiciones sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas y de la infección que se asocian con una presentación clínica de la enfermedad grave en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó del departamento de Antioquia.
4. Proponer un modelo para predecir el desarrollo de enfermedad grave en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó del departamento de Antioquia.
5. Validar el modelo predictivo para el desarrollo de enfermedad grave en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó del departamento de Antioquia.

5 Metodología

5.1 Enfoque metodológico de la investigación

Este estudio adoptó un enfoque cuantitativo, enfocado en la observación analítica de datos cuantificables derivados de la experiencia empírica. El núcleo de este enfoque radicó en descifrar y cuantificar las propiedades, características y rasgos significativos de la población afectada por el dengue en Turbo y Apartadó, Antioquia, durante los años 2020 y 2022. Este enfoque permitió un análisis detallado y objetivo, esencial para validar la hipótesis propuesta y alcanzar los objetivos del estudio.

Para lograr una predicción precisa de las manifestaciones clínicas del dengue, se emplearon métodos observacionales analíticos rigurosos. El estudio se orientó a identificar correlaciones y patrones dentro de los factores determinantes propuestos: serotipo del virus DENV, coinfecciones, características clínicas, parámetros de laboratorio y factores sociodemográficos. Este enfoque multidimensional fue crucial para comprender la interacción y la influencia combinada de estos factores en la variabilidad de las presentaciones clínicas del dengue.

El diseño metodológico del estudio se fundamentó en un marco teórico sólido, basado en la literatura científica existente. La hipótesis de investigación se formuló y probó mediante técnicas de recolección y análisis de datos sistemáticos, estructurados y validados, garantizando la veracidad y reproducibilidad de los resultados.

Finalmente, el estudio buscó desarrollar y validar un modelo predictivo para la presentación clínica del dengue en la región, integrando todos los factores identificados. Este modelo no solo proporcionará una herramienta para la predicción y gestión de la enfermedad en la región, sino que también contribuirá al cuerpo de conocimiento científico sobre el dengue y su comportamiento en contextos específicos.

5.2 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un seguimiento a una cohorte entre noviembre de 2020 y septiembre de 2022. La cohorte se conformó con pacientes confirmados para dengue. Inicialmente, se invitó a participar a individuos con síntomas relacionados con dengue. Sin embargo, sólo se incluyeron en la cohorte final aquellos pacientes en los que se confirmó la infección por medio de pruebas diagnósticas adecuadas. Esta estrategia de selección aseguró que la característica común en todos los participantes de la cohorte fuera el diagnóstico positivo para la enfermedad.

El seguimiento de los pacientes se realizó de manera cuidadosa y estructurada. Durante este proceso, se evaluó la evolución clínica de cada paciente, aplicando la clasificación actualizada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (183). Este enfoque permitió un análisis detallado de la progresión de la enfermedad. El periodo de seguimiento fue variable, desde el diagnóstico hasta la clasificación final según la presentación clínica. En este sentido, la variable desenlace que se observó fue la gravedad de la enfermedad, la cual fue registrada en la historia clínica por los profesionales que intervinieron en el manejo del caso. Es importante aclarar que dicha clasificación se validó con los criterios establecidos por la OMS descritos en el cuadro 1 por profesionales expertos en el diagnóstico de la enfermedad.

Además, el estudio puso especial énfasis en examinar cómo diferentes factores, como el serotipo del virus DENV, la presencia de coinfecciones, las características clínicas específicas del paciente, los parámetros de laboratorio y los factores sociodemográficos, influían en la evolución del dengue. Este análisis multidimensional proporcionó una comprensión más profunda de las variables que afectan la manifestación y gravedad del dengue en los pacientes de Turbo y Apartadó, Antioquia.

5.3 Población

Los municipios de Turbo y Apartadó, ubicados en la Región del Urabá Antioqueño al noroccidente de Colombia, están situados a 3 y 25 metros sobre el nivel del mar respectivamente, se caracterizan por un clima tropical con temperaturas que oscilan entre los 23°C y 40°C. Durante el periodo de estudio, comprendido entre los años

2020 y 2022, la población de Turbo y Apartadó era de 176,813 y 220,931 habitantes, respectivamente.

Universo: El conjunto total de individuos que residen en los municipios de Turbo y Apartadó durante el período del estudio.

Población de referencia: Todos los habitantes de los municipios mencionados que potencialmente podrían acudir a las instituciones de salud locales.

Población diana: Individuos de estos municipios que presentan síntomas compatibles con dengue y que buscan atención médica.

Población de estudio: Pacientes de ambos sexos y de cualquier edad con un diagnóstico confirmado de dengue, atendidos en instituciones de salud de Turbo y Apartadó, que fueron seguidos prospectivamente.

5.4 Criterios de inclusión y de exclusión

5.4.1 Criterios de inclusión

Se incluirán en el estudio pacientes de todas las edades, sexos y etnias, que cumplan con todos los siguientes puntos:

- Presencia de fiebre de hasta 7 días de duración, sin un foco infeccioso claro identificable.
- Manifestación de al menos dos de los síntomas siguientes: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, o erupciones cutáneas.
- Confirmación de infección por dengue mediante pruebas de laboratorio específicas.
- Otorgamiento del consentimiento informado y/o asentimiento, según corresponda.

5.4.2 Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio a pacientes que:

- Hayan recibido transfusiones de productos sanguíneos en los tres meses previos al estudio.

- Tengan antecedentes de discrasias sanguíneas.

5.5 Diseño muestral

5.5.1 Tamaño muestral

En el diseño de este estudio, se optó por no realizar un cálculo previo del tamaño muestral. Esta decisión metodológica se basó en el objetivo de incluir a todos los casos identificados de dengue en los municipios de Turbo y Apartadó durante el periodo de estudio. La intención fue capturar una muestra exhaustiva que reflejara la incidencia de la enfermedad en estas regiones específicas.

Al enfocarse en el reclutamiento de los casos de dengue confirmados, el estudio buscó proporcionar una visión de la evolución clínica de la enfermedad en la población. Este método permitió un seguimiento detallado de cada caso, desde el diagnóstico hasta la determinación del desenlace clínico, clasificando a los pacientes según desarrollaran dengue grave o no grave.

La elección de los municipios para el estudio se basó en su relevancia epidemiológica y demográfica en la región, así como en la prevalencia histórica del dengue. Según los registros del sistema de vigilancia epidemiológica SIVIGILA, se esperaba captar alrededor de 175 pacientes para la cohorte del estudio, distribuidos en 110 de Apartadó y 65 de Turbo. Este cálculo se realizó teniendo en cuenta el promedio de casos de dengue reportados por SIVIGILA durante los años 2015 a 2019 (8). Con el fin de tener un modelo estadístico robusto, se estimó la inclusión de 10 desenlaces por cada predictor en el modelo final (184).

5.5.2 Estrategia de muestreo

Para asegurar una muestra adecuada en el estudio, se implementaron dos estrategias clave: la Búsqueda Activa Institucional (BAI) y la Búsqueda Activa Comunitaria (BAC). La BAI se enfocó en identificar casos en instituciones de salud de I, II y III nivel de atención en los municipios de estudio, en las siguientes instituciones: Clínica Chinita, Clínica Panamericana, Clínica Urabá y Clínica Central Fundadores en Apartadó, y la Clínica Central de Turbo, Hospital Francisco Valderrama y los Centros de Salud de Currulao y Nueva Colonia en Turbo. La

inclusión de dichas instituciones se basó en la capacidad de acercamiento administrativo y la aprobación previa de ejecución del estudio en las mismas, por parte de las directivas institucionales. Es importante aclarar que según los registros históricos, estas instituciones abarcan la mayor parte de los casos registrados en el sistema de vigilancia epidemiológica de la región. Cada una de las instituciones participantes brindó información constante de la presencia de casos sospechosos, los cuales fueron abordados por personal profesional del estudio con el fin de evaluar su posible inclusión en el estudio según los parámetros descritos ms adelante.

En contraste, la BAC se centró en localidades de Apartadó como el barrio Serranía y las veredas Loma Verde y San Pablo, seleccionadas por la detección de brotes. Se seleccionaron estas localidades ya que en las tres se reconocieron focos de infección a partir de la captación Institucional, donde se identificaron dos o más pacientes que cumplían con la definición de caso confirmado y procedían del mismo lugar. Tras la activación de las alarmas, en articulación con el grupo de vigilancia en salud pública, se revisa el SIVIGILA encontrándose más casos probables de dengue provenientes de la misma área de residencia. A raíz de estos hallazgos se desarrolló investigación epidemiológica de campo (IEC) y BAC seriada con realización de pruebas diagnósticas por laboratorio.

5.5.3 Estrategia de muestreo ampliada

Durante la realización de la cohorte en el periodo 2020-2022, se enfrentó un desafío significativo: la cantidad de casos de dengue grave captados resultó insuficiente para el desarrollo efectivo de un modelo predictivo robusto de la enfermedad, habiéndose registrado solo 6 casos. Este bajo número se atribuye en gran parte a las limitaciones impuestas por la pandemia, que restringieron el inicio del estudio hasta finales de 2020 y posiblemente enmascaró la ocurrencia de casos graves en otros diagnósticos. Ante esta situación, se tomó la decisión de ampliar la estrategia de muestreo para incluir un número adicional de casos.

Para fortalecer el análisis y enriquecer la base de datos del estudio, se incorporaron 41 pacientes adicionales que habían sufrido de dengue grave en años anteriores y

posteriores al periodo de la cohorte. Estos pacientes fueron identificados a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA) de los Municipios de Turbo y Apartadó. El criterio de selección se basó en la disponibilidad de la historia clínica completa, el uso de pruebas de laboratorio que confirmaran la infección y la adecuada descripción de la evolución del paciente. Un profesional experto en el diagnóstico de la enfermedad fue el encargado de validar el cumplimiento de estos criterios y minimizar los sesgos de información enfrentados.

Cabe destacar que estos casos adicionales no contaron con toda la información detallada recopilada para los pacientes de la cohorte original, ya que no se sometieron a todos los análisis establecidos inicialmente. Sin embargo, su inclusión fue crucial para alcanzar una cantidad de casos de dengue grave que permitiera realizar un análisis predictivo más robusto y representativo.

La decisión de expandir la muestra de esta manera se justifica por la necesidad de fortalecer el estudio frente a circunstancias imprevistas y asegurar la viabilidad y relevancia científica del modelo predictivo. Esta estrategia permitió superar los obstáculos impuestos por la dinámica de la enfermedad y los efectos de la pandemia, aunque representó limitaciones en los análisis, pero se mantuvo la rigurosidad y calidad de los mismos. La transparencia en este ajuste metodológico es esencial para garantizar la comprensión y validez de los resultados obtenidos.

5.6 Descripción de variables

Con respecto al modelo teórico revisado previamente, se considera que el dengue grave podría ser predicho por algunas condiciones demográficas, con una diferencia importante por grupos de edad. Adicional, el antecedente o presencia de coinfección, así como parámetros del hemoleucograma podrían ser predictores claves en la progresión de la gravedad de la infección por dengue (**Figura 6**). Ver anexo 2, encuesta (**Anexo 2**).

5.6.1 Diagrama de variables

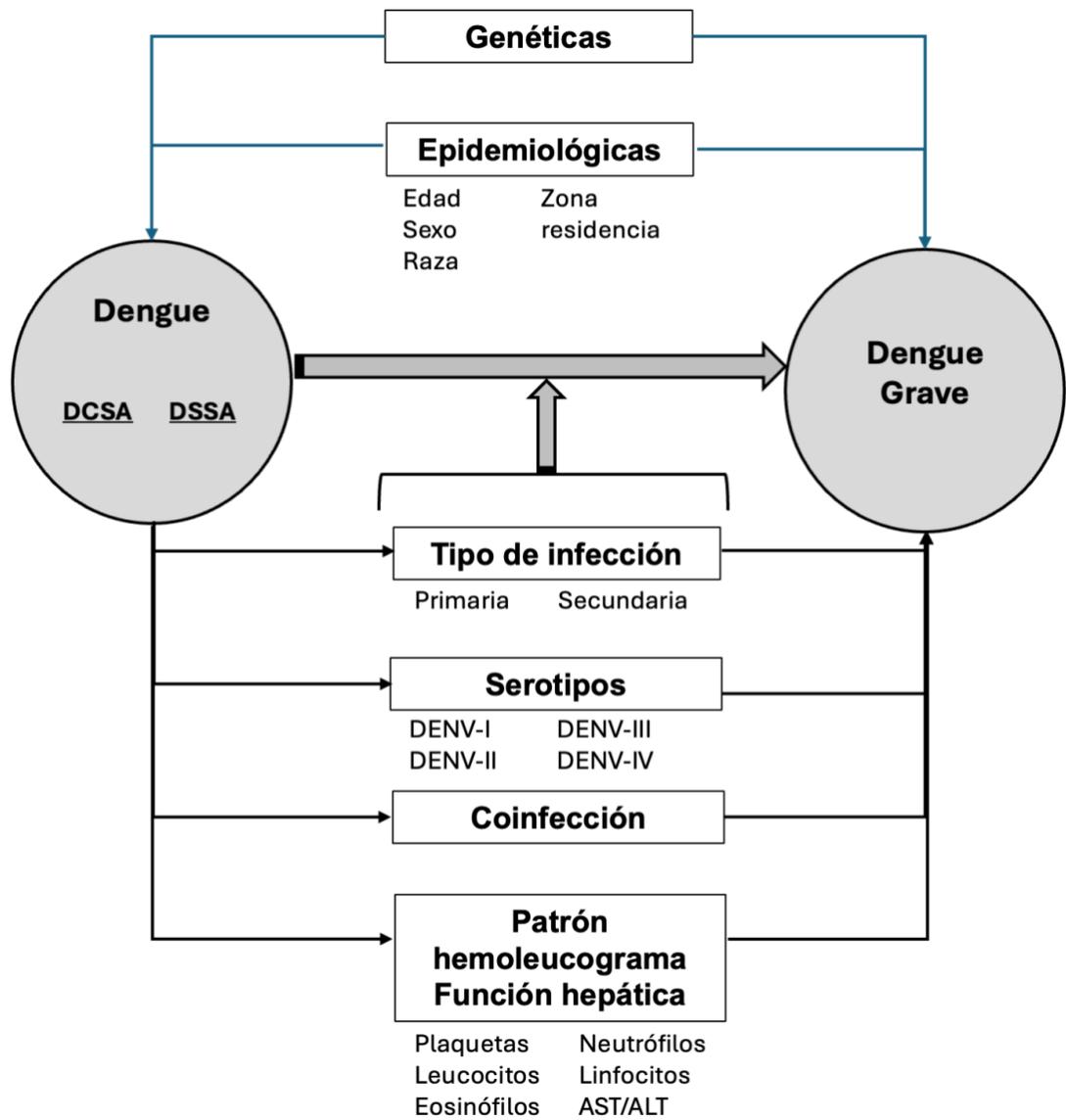


Figura 6. Modelo teórico

5.6.2 Tabla de variables

Tabla 1. Tabla de operacionalización de las variables del estudio

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
EPIDÉMIOLÓGICAS				

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, medida en años cumplidos.	Cuantitativa discreta	Razón	No aplica
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa dicotómica	Nominal	1: Femenino 2: Masculino
Área de procedencia	Lugar o zona geográfica donde vive la persona	Cualitativa dicotómica	Nominal	1: Urbano 2: Rural
Raza	Grupo con características culturales propias y distintivas que perduran en la historia con la cual se caracteriza un individuo	Cualitativa politómica	Nominal	1: Mestizo 2: Afrodescendiente 3: Indígena 5: otra
Estrato socioeconómico	Clasificación de las viviendas de acuerdo con los bienes y servicios.	Cualitativa politómica	Ordinal	1: 1 2: 2 3: 3- 4
Escolaridad	Último nivel de estudios alcanzado.	Cualitativa politómica	Ordinal	1: Analfabeta 2: Guardería/ Preescolar 3: Primaria 4: Secundaria 5: Técnico/ tecnólogo 6: Profesional
Ocupación	Trabajo, cuidado o actividad laboral a la que se dedica el individuo.	Cualitativa politómica	Nominal	1: Estudiante 2: Ama de casa 3: Comerciante 4: Agricultor 5: Trabajador de la salud 6: Administrativo 7: fuerza pública 8: Otra

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Tipo de seguridad social	Tipo de afiliación al sistema de seguridad social en salud que le garantiza la atención sanitaria.	Cualitativo politómica	Nominal	1: Contributivo/ especial 2: Subsidiado 3: No asegurado
CLÍNICAS				
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos / enfermedades además de la infección por dengue.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Tipo de comorbilidad	Nombre específico de la comorbilidad que padece el individuo.	Cualitativo politómica	Nominal	1: Obesidad 2: Hipertensión arterial 3: Diabetes Mellitus 4: Asma 5: Enfermedad cardiovascular 6: Síndrome de Down 7: Gastritis 8: Defectos congénitos 9: Otros
ATENCIÓN MÉDICA				
Consultó por síntomas al inicio de la enfermedad	Solicitó consulta de un médico por la infección que presentaba	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Tiempo entre el inicio de síntomas y la consulta	Tiempo transcurrido entre la presentación de los síntomas y la consulta médica. Medido en número de días	Cuantitativa discreta	Razón	No aplica
Número de consultas	Número de consultas a las que acudió por la enfermedad.	Cuantitativa discreta	Razón	No aplica
Nivel de atención	Nivel de complejidad de la institución de salud donde fue atendido	Cualitativo politómica	Ordinal	1: I 2: II 3: III

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Tipo de manejo	Manejo médico recibido por el personal de salud de acuerdo con la patología	Cualitativo politómica	Nominal	1: Consulta Externa 2: Urgencias 3: Hospitalización 4: UCI
Tiempo de hospitalización	Número de días en los que se mantuvo en hospitalización	Cuantitativa discreta	Razón	No aplica
Tratamiento	Recibió tratamiento	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Coinfección con Leptospira	Infección simultánea del paciente con Leptospirosis	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Coinfección con Zika	Infección simultánea del paciente con Zika	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Coinfección con Chikungunya	Infección simultánea del paciente con Chikungunya	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Coinfección con Malaria	Infección simultánea del paciente con Malaria	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
SIGNOS VITALES				
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal superior a 35,7°C	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Presión sistólica	La presión sistólica es la presión cuando los ventrículos bombean sangre fuera del corazón. Medida en mmHg	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Presión diastólica	La presión diastólica es la presión entre latidos cuando el corazón se está llenando de sangre. Medida en mmHg	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Hipertensión	Presión arterial por encima de 140/90	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hipotensión	Presión arterial por debajo de 90/60	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Pulso	Número de latidos cardíacos por minuto	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Taquicardia	Frecuencia cardíaca de más de 100 latidos por minuto	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Bradicardia	Frecuencia cardíaca por debajo de 60 latidos por minuto	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Saturación de O2	Nivel de oxígeno en sangre. Medida en mmHg	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Frecuencia respiratoria	Número de veces que se respira por minuto	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
SÍNTOMAS – GENERALES				
Mialgias	Dolores musculares o molestias que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Artralgias	Dolor en las articulaciones	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Astenia/ Adinamia/ fatiga	Debilidad o fatiga general que dificulta o impide a una persona realizar tareas que en condiciones normales hace fácilmente	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Escalofrío	Sensación de frío intenso y repentino acompañado de un ligero temblor del cuerpo	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Mareo/ Vértigo	Sensación de vértigo e inestabilidad en la cabeza y malestar en el estómago que puede llegar a provocar ganas de vomitar y pérdida del equilibrio	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Dolor de espalda (región)	Dolor leve o incapacitante en la espalda	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
PIEL				
Brote	Erupción cutánea que consiste en lesiones en la piel, que	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
	pueden ser de diferentes tipos, dependiendo del color y la textura.			2: No
Prurito	Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Descamación	Desprendimiento de la membrana o capa más externa de la piel	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hiperalgnesia	Sentir dolor extremo, aunque la lesión o la afección médica no hayan empeorado.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hiperpigmentación	Oscurecimiento de la piel	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Lesiones bullosas o vesiculosas	Lesiones elevadas y pequeñas, que contienen liquido de aspecto claro	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel y mucosas debida a un aumento de la bilirrubina	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
CABEZA Y CUELLO				
Cefalea	Dolor o molestia en la cabeza	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Dolor retro-ocular	Sensación urente, pulsátil, dolorosa o lacerante en o alrededor del ojo.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Conjuntivitis	Inflamación o infección de la membrana externa del globo ocular y el párpado interno	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Alopecia	Pérdida total o parcial de cabello en una zona	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Rubor facial	Enrojecimiento de la cara	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Edema en cara	Es la acumulación de líquido en los tejidos faciales o hinchazón del rostro.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Rigidez de cuello	Sensación de dolor o molestia en el cuello al intentar mover o girar la cabeza	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Adenopatía cervical (Dolorosa o no dolorosa)	Inflamación de ganglios linfáticos alrededor del cuello.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
RESPIRATORIOS				
Congestión nasal	Sensación de "inflamación" nasal que puede estar o no acompañada de una secreción nasal o "moqueo"	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Dolor de garganta	Molestia, que a menudo se presenta dolor al tragar.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Tos	Expulsión brusca y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por alteraciones en las vías respiratorias	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Dificultad respiratoria	Sensación de dificultad o incomodidad al respirar	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Derrame pleural	Presencia de líquido libre en la cavidad torácica.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
GASTROINTESTINAL				
Anorexia	Trastorno alimentario que causa en las personas falta de apetito	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Vómitos	Expulsión repentina del contenido del estómago a través de la boca	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Dolor abdominal	Dolor desde el interior del abdomen o de la pared muscular externa, que puede ser leve o intenso	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Diarrea	Deposición de heces de tres o más veces al día que pueden ser sueltas o líquidas	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Ascitis	Acumulación de líquido en el abdomen	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hepatomegalia (> 2cm)	Agrandamiento del hígado por encima de su tamaño normal.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Esplenomegalia	Agrandamiento del bazo por encima de su tamaño normal.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
HEMORRÁGICOS				
Epistaxis	Hemorragia o sangrado nasal	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hemorragia gingival	Hemorragia o sangrado por las encías	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Equimosis	Lesión de la piel parecida a un hematoma o moretón, debido a la acumulación de sangre en el tejido subcutáneo.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Petequias	Puntos redondos y pequeños de color púrpura o marrón debido al sangrado debajo de la piel.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hematemesis	Vómito de sangre procedente del aparato digestivo.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Melenas	Color negro de las heces por sangrado en el tracto gastrointestinal superior	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Metrorragia	Hemorragia o sangrado uterino fuera del período menstrual.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hematuria	Presencia de sangre en la orina	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hematospermia	Presencia de sangre en el esperma	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Prueba de torniquete positiva	Presencia de 20 o más petequias en un área del antebrazo, luego de aplicar presión por m10 minutos	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
EXTREMIDADES				
Edema de extremidades superiores	Inflamación o hinchazón de brazos, antebrazos y manos.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Edema en extremidades inferiores	Inflamación o hinchazón de piernas y pies	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Anasarca	Edema, hinchazón o acumulación de líquidos masiva y generalizada en todo el cuerpo	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Adenopatía axilar (Dolorosa o no dolorosa)	Inflamación en los ganglios linfáticos a nivel axilar	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Adenopatía inguinal (Dolorosa o no dolorosa)	Inflamación en los ganglios linfáticos a nivel inguinal	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Piel sudorosa y fría	Sudoración que causa sensación de frio	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
NEUROLÓGICOS				
Letargia	Estado de somnolencia o estupor profundo	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Irritabilidad	Sensación de frustración o enojo, a menudo por problemas aparentemente menores	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Convulsión	Trastorno agudo de la función cerebral debido a una descarga neuronal excesiva, que se puede manifestar con movimientos bruscos y repetidos de las extremidades en forma de sacudidas o temblores.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Depresión	Sentimientos de tristeza, pérdida, ira o frustración interfieren con la vida diaria.	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Trastornos de la memoria	Pérdida parcial y temporal de los recuerdos o memoria	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Trastornos de la concentración	Incapacidad de concentrarse en una actividad o situación	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Trastornos del sueño	Incapacidad o molestias de concebir el sueño	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
COMPLICACIONES				
Miocarditis / Miocardiopatía	Inflamación del músculo cardíaco	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Encefalitis / Encefalopatía	Inflamación del cerebro	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Síndrome de Guillain Barré	Afección en la que el sistema inmunológico ataca los nervios	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Nefritis / Nefropatía	Inflamación del riñón	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hepatitis	Inflamación del hígado	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Coma	Período prolongado de inconsciencia	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Muerte	Perdida de la vida	Cualitativo dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Presencia de Dengue	Clasificación clínica del cuadro de dengue	Cualitativo politómica	Nominal	1: Sin signos de alarma 2: con signos de alarma 3: Grave

LABORATORIO

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
Hemograma				
Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre. Medida en porcentaje (%)	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Hemoconcentración	Aumento del hematocrito superior al 10% respecto al basal de acuerdo con el sexo.	Cualitativa dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Hemoglobina	Proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a todo el cuerpo. Medida en gr/dL	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Plaquetas	Célula de la sangre que interviene en la coagulación de la sangre. Medida en mm ³	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Trombocitopenia	Valores de plaquetas por debajo de 150.000/mm ³	Cualitativa dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Leucocitos	Células sanguíneas pertenecen al sistema inmune, encargadas de la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos. . Medida en mm ³	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Leucopenia	Valores de leucocitos por debajo de 4.500/mm ³	Cualitativa dicotómica	Nominal	1: Sí 2: No
Perfil hepático				
Transaminasas TGO (AST)/ TGP (AST)	La AST/ ALT son enzimas presentes en el hígado y que normalmente se encuentra elevada cuando alguna lesión se presenta en este. Medida en UI/L	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Bilirrubinas Total y diferenciada	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina. Medida en mg/dL	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Reactantes de fase aguda				
Proteína C reactiva	Proteína o reactante de fase aguda que se aumenta en el	Cuantitativa continua	Razón	No aplica

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
PCR	torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación. Medida en mg/dL			
CPK- total	Enzima expresada por varios tejidos, su aumento indica lesión en tejido muscular, cardíaco o cerebral. Medida en UI/L	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Otros	Exámenes de laboratorio disponibles en la Historia clínica	Cuantitativa continua	Razón	No aplica
Diagnósticos de laboratorio				
Prueba rápida Dengue	NS1/ IgM/IgG- SD®	Cualitativa politómica	Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Sin Dato
Elisa IgM	Dengue: PANBIO ® Chikungunya: NOVATEC ® Leptospira: PANBIO ®	Cualitativa politómica	Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Sin Dato
Inmunoblot IgM/ IgG	Salmonela	Cualitativa politómica	Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Sin Dato
RT PCR	Dengue, zika, Chikungunya (Protocolo CDC)	Cualitativa politómica	Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Sin Dato
Elisa IgM e IgG	Dengue: seroconversión	Cualitativa politómica	Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Sin Dato
Gota gruesa	Diagnóstico de malaria	Cualitativa politómica	Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Sin Dato

5.7 Técnicas de recolección de información

5.7.1 Fuentes de información

El estudio se realizó con datos de fuente primaria y secundaria, comenzando con una Búsqueda Activa Institucional (BAI) en los municipios de Turbo y Apartadó. Esta fase inicial incluyó la revisión de historias clínicas para identificar pacientes con síntomas de dengue, lo cual constituyó un componente secundario de la información. Posteriormente, se procedió a la recopilación de datos directamente de los participantes confirmados con dengue.

Paralelamente, cuando la BAI arrojaba casos positivos, se activó la Búsqueda Activa Comunitaria (BAC). Esta estrategia, crucial en la epidemiología, se enfocó en identificar casos adicionales en la comunidad, basándose en patrones como el número de familiares sintomáticos y la concentración de casos por área de residencia. La BAC fue fundamental para captar casos que no se registraron inicialmente en las instituciones de salud, ampliando así la cobertura y profundidad del estudio.

5.7.2 Instrumentos de recolección de información

El principal instrumento utilizado fue una encuesta diseñada por los investigadores del estudio. Esta incluyó información sociodemográfica, una descripción detallada de síntomas relacionados con la enfermedad, antecedentes médicos personales, características de la atención médica recibida, y un registro detallado de los resultados de laboratorio. Las pruebas de laboratorio realizadas fueron registradas y detalladas en este instrumento (**Anexo 2**).

5.7.3 Proceso de obtención de la información

La captación de pacientes para el estudio se realizó en instituciones de salud seleccionadas de Turbo y Apartadó (según se describió en la estrategia de muestreo). Esta selección se basó en criterios específicos: se incluyeron instituciones de todos los niveles de atención, buscando incluir a personas del régimen contributivo y subsidiado como a aquellos no asegurados.

Una auxiliar de investigación fue responsable de realizar la búsqueda pasiva en los registros clínicos de estas instituciones, identificando pacientes con síndrome febril de hasta 7 días de evolución. Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y eran captados a través de esta búsqueda institucional, fueron entrevistados por el personal profesional del proyecto. Se les informaba detalladamente sobre las condiciones de participación en el estudio, los posibles riesgos y beneficios, culminando con la obtención de su consentimiento informado, en línea con las consideraciones éticas establecidas.

Los procedimientos para la toma de información y muestras fueron llevados a cabo por el personal profesional y auxiliar del proyecto. A los pacientes que aceptaron participar se les extrajeron dos muestras de sangre durante la fase aguda de la enfermedad (día 0 a 7 de inicio de síntomas) y una adicional durante la fase convaleciente (día 14 a 21 posterior al inicio de síntomas). La sangre recolectada en fase aguda consistió en dos tubos: uno con anticoagulante EDTA para el hemograma completo, y una en tubo seco sin anticoagulante para la obtención de suero, la cual sirvió para la medición de otras pruebas complementarias de laboratorio, el diagnóstico de dengue y de posibles coinfecciones. Posteriormente, en la fase convaleciente, se recogieron datos clínicos adicionales y se tomó una nueva muestra en tubo seco para confirmar o descartar la infección por el virus del dengue.

Finalmente, todas las muestras fueron transportadas y procesadas por personal calificado del Instituto de Medicina Tropical del Urabá Antioqueño. Las muestras de suero se almacenaron para futuras investigaciones, previa aprobación del comité de ética.

5.8 Prueba piloto

Se llevó a cabo una prueba piloto en la que se realizó la estandarización de los encuestadores y los procesos de captación de pacientes, junto con la verificación de los criterios de inclusión, la toma de muestra, el procesamiento de estas y la verificación del formulario utilizado para la recolección de información. El objetivo

principal de esta fase preliminar fue identificar y corregir posibles fallas en cualquiera de los procesos mencionados.

Durante la prueba piloto, se puso especial énfasis en asegurar que los encuestadores estuvieran plenamente capacitados y familiarizados con los procedimientos y criterios del estudio. Esto incluyó una comprensión profunda de los criterios de inclusión y exclusión, así como de las técnicas adecuadas para la toma y manejo de muestras. Asimismo, se revisó cuidadosamente el formulario de recolección de datos para garantizar que recogiera de manera efectiva y precisa toda la información necesaria para el estudio. Estos procedimientos se realizaron previo a la recolección de datos en campo, tomando historias clínicas del Instituto Colombiano de Medicina Tropical.

5.9 Control de errores y sesgos

Los errores se dividieron en dos categorías: el error aleatorio y el error sistemático.

Con relación al error aleatorio, este se relacionó principalmente con la muestra en el estudio. A menor tamaño de muestra, mayor es la presencia del error aleatorio y viceversa, lo que se traduce en que, con un aumento en el tamaño de la muestra, se logra una mayor precisión en las estimaciones. Desde una perspectiva estadística, la única manera de eliminar completamente este tipo de error es incluir a toda la población en el estudio (185). Sin embargo, debido a las condiciones inherentes a la enfermedad, este estudio no pudo abarcar a todos los casos de dengue que se presentaron en la región durante el período de estudio. Esto se debió a que algunos pacientes no muestran síntomas que permiten su identificación y no todos los que los presentan consultan al sistema de salud o lo hicieron en instituciones no incluidas en este estudio. Aunque las instituciones incluidas atienden a la mayoría de los casos de la región, realmente no es posible estimar la representatividad de los casos incluidos, más aún tratándose de casos captados en instituciones de salud, los cuales ya revierten diferencias clínicas con relación a aquellos que no ingresan al sistema.

La segunda fuente de error se relaciona con el sesgo sistemático. El sesgo no radica en la muestra, sino en posibles fallos en el diseño, ejecución y análisis de los datos

recopilados. Es importante destacar que este sesgo no influye en la precisión de una estimación, sino en su validez. A pesar de que es posible prevenir o controlar este tipo de error, es prácticamente imposible eliminarlo por completo o afirmar que un estudio carece de cualquier forma de sesgo. Por lo tanto, para obtener la estimación más válida posible, fue esencial identificar las fuentes potenciales de sesgo y tomar medidas para controlarlas o prevenirlas al máximo (185).

Con el objetivo de controlar el sesgo de información, se llevó a cabo la capacitación del personal que participó en la realización de las encuestas. Una vez que los datos estuvieron digitalizados, se verificó su calidad mediante la revisión de las historias clínicas y la verificación del formulario; este procedimiento lo realizó un investigador experimentado. Además, la mayoría de la información se obtuvo directamente de fuentes primarias para evitar la pérdida de datos relevantes para el análisis.

El sesgo de clasificación se controló durante el procesamiento de las técnicas de laboratorio mediante la formación y estandarización del personal, así como el uso de equipos adecuados sujetos a controles de calidad. Como se mencionó previamente, la confirmación de la infección por dengue se llevó a cabo 14 días después del inicio de los síntomas, en los pacientes que tuvieron resultados negativos para pruebas directas (PCR, antígeno NS1), garantizando una clasificación precisa de los casos. Además, se siguió la guía de atención integral del paciente con dengue de la OMS para una clasificación adecuada del desenlace del paciente.

El sesgo de selección se reconoce como una limitación inherente al estudio debido a la naturaleza específica de los casos seleccionados, que pueden no ser plenamente representativos de la población general afectada por el dengue. Se entiende que los casos captados en las instituciones de salud y mediante la búsqueda activa comunitaria podrían tener características particulares, como una mayor gravedad de la enfermedad o mayor probabilidad de buscar atención médica, lo que los hace más visibles para el sistema de salud. Se discutieron las limitaciones de la representatividad de la población analizada en la interpretación de los

resultados y se sugirieron direcciones para futuras investigaciones que puedan incluir una muestra más amplia y diversa.

Para fortalecer la robustez del modelo predictivo y superar las limitaciones del tamaño de la muestra original, se optó por una expansión de la misma, como se describió con anterioridad. Con relación a esto, se tomaron diversas medidas para justificar la comparabilidad de estos casos con los de la cohorte original:

- Consistencia en los criterios diagnósticos: todos los casos adicionales se confirmaron siguiendo los mismos parámetros establecidos para los casos de la cohorte, lo cual fue validado por personal experto en el diagnóstico de dengue, a excepción de la prueba PCR.
- Uniformidad geográfica: los casos adicionales provinieron de la misma región geográfica, lo que garantiza una homogeneidad en el entorno epidemiológico.
- Comparabilidad de datos: se utilizó el mismo instrumento para la recolección de información en ambos grupos. Sin embargo, se reconoce que hubo pérdida de información relacionada principalmente con la presencia de coinfecciones y clasificación serotípica de la enfermedad.

Además, en la fase de análisis, está se centró en las características clínicas presentes en los primeros días de la enfermedad, que son críticas para la predicción temprana y la gestión clínica del dengue. La información relativa a estas características fue obtenida en su mayoría para ambos grupos, lo que aporta confianza en la validez del análisis.

En el desarrollo del modelo predictivo de clasificación para dengue grave, se implementaron diversas estrategias para controlar y mitigar los sesgos, especialmente en lo referente a la inclusión de nuevos casos. El modelo de regresión logística se basó en una selección cuidadosa de predictores clínicos y de laboratorio, relevantes y consistentemente registrados en ambos grupos de pacientes. Se estandarizaron las variables para neutralizar las diferencias de escala y mejorar la precisión de las estimaciones del modelo. Para asegurar la robustez del modelo, se llevó a cabo una validación cruzada y se comparó la regresión

logística con otros modelos estadísticos, lo cual no solo validó la consistencia de los resultados sino que también reforzó la confianza en la capacidad predictiva del modelo desarrollado.

Dada la cercanía temporal entre los grupos y la estabilidad de los serotipos y las prácticas médicas reportadas en la región, no se esperaba que las diferencias entre éstos afecten significativamente los resultados del estudio. Esta expectativa se basa en un conocimiento del manejo del dengue en la región, apoyado por la literatura sustentada en el marco teórico, que sugiere una mínima variación en la presentación clínica y los factores de riesgo asociados a lo largo del tiempo.

Aunque se reconoce que cualquier cambio potencial en las condiciones clínicas o epidemiológicas podría influir en la interpretación de los resultados, las medidas adoptadas para controlar la calidad de los datos y la consistencia en la aplicación de los métodos analíticos ayudan a minimizar estos riesgos. La rigurosidad del análisis estadístico, la validación cruzada y la comparación de múltiples modelos aportan confianza en dichos hallazgos.

La transparencia con respecto a estas limitaciones y el reconocimiento de su impacto potencial en los resultados son esenciales para una interpretación adecuada de los resultados. A pesar de las limitaciones, la inclusión de casos enriqueció significativamente la base de datos y permitió una evaluación más completa de los patrones de presentación clínica del dengue en la región.

Para asegurar la validez y la transparencia en el desarrollo y la presentación del modelo predictivo, se siguieron las directrices de la declaración TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis). Esta declaración proporciona una guía estructurada para reportar estudios de modelos predictivos, garantizando que se describan adecuadamente todos los aspectos del desarrollo, la validación y la evaluación del modelo. La adopción de estas directrices no solo fortalece la integridad científica del estudio, sino que también facilita la reproducibilidad y la comparación de los resultados con investigaciones similares.

5.10 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

5.10.1 Técnicas de procesamiento

La **Figura 7** describe el proceso de toma de información y seguimiento de los pacientes. Para los análisis de laboratorio, se procedió a la toma de muestra de sangre venosa, que consistió en dos tubos secos tapa amarilla con gel separador de 5 a 7 mL, y uno tapa lila con anticoagulante EDTA, utilizando el sistema Vacutainer®. En los pacientes hospitalizados, se solicitaron las muestras a los laboratorios de cada una de las instituciones, siempre y cuando estas cumplieran con los criterios de conservación y refrigeración adecuados.

Transcurridos 14 a 21 días desde el inicio de los síntomas, uno de los investigadores o auxiliares del proyecto contactó a los pacientes vía telefónica para coordinar una nueva toma de muestra de sangre venosa en un tubo seco tapa amarilla con gel separador. Esto se realizó durante la fase de convalecencia, donde el paciente acudía a las instalaciones del Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT) sede Apartadó. Si no era posible, un auxiliar de investigación se desplazaba hasta el domicilio del paciente para la toma de la muestra.

En cuanto al transporte, conservación y manejo de las muestras, éstas se transportaron inmediatamente al ICMT, siguiendo el manual de bioseguridad en el laboratorio y el protocolo de la OMS para el transporte de sustancias infecciosas a temperatura de refrigeración. Una vez en el ICMT, los tubos secos se centrifugaron a 10.000 RPM durante 5 minutos para separar el suero en alícuotas, las cuales se almacenaron en crioviales de 1,5 mL, etiquetadas con el código del paciente, fecha y fase de la enfermedad. Luego, se conservaron a -80°C hasta su procesamiento. Los tubos tapa lila con EDTA se enviaron el mismo día de la toma al laboratorio Unlab sede Apartadó para realizar el cuadro hemático.

Una vez obtenidas las muestras, se realizaron los siguientes procedimientos de laboratorio:

Detección de la infección por dengue

Detección de anticuerpos tipo IgM: Se determinaron mediante ELISA de captura de la casa comercial Panbio®, aplicando las instrucciones del fabricante, tanto en muestras de suero de la fase aguda como convaleciente.

Detección de anticuerpos tipo IgG: Se realizó mediante ELISA de captura de Focus®, siguiendo las instrucciones del fabricante. Se aplicó en todas las muestras de suero de la fase aguda, repitiéndose en la convaleciente en caso de resultados negativos iniciales.

Detección de antígeno NS1: Se empleó ELISA de captura de Panbio® para todas las muestras de suero de la fase aguda.

Detección de RNA viral: Se realizó mediante RT-PCR utilizando un kit de diagnóstico Trioplex del CDC en todas las muestras de suero de la fase aguda.

Identificación de serotipo: Se aplicó RT-PCR con un kit de detección de serotipos del virus dengue del CDC a todas las muestras positivas en la Trioplex CDC.

Detección de coinfecciones:

Leptospirosis: Se empleó ELISA de Panbio® y MAT en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical.

Chikungunya: Se determinaron anticuerpos IgM mediante ELISA de Novatec® y RNA viral por RT-PCR con el kit de diagnóstico Trioplex del CDC.

Zika: Se detectó RNA viral mediante RT-PCR con el kit de diagnóstico Trioplex del CDC.

Todas estas pruebas se realizaron en muestras de suero de la fase aguda, proporcionando un diagnóstico completo y detallado de las infecciones virales y sus posibles coinfecciones en los pacientes.

Malaria: A todos los pacientes, según el protocolo de vigilancia de las enfermedades febriles en el Urabá Antioqueño, se les realizó la prueba de gota gruesa.

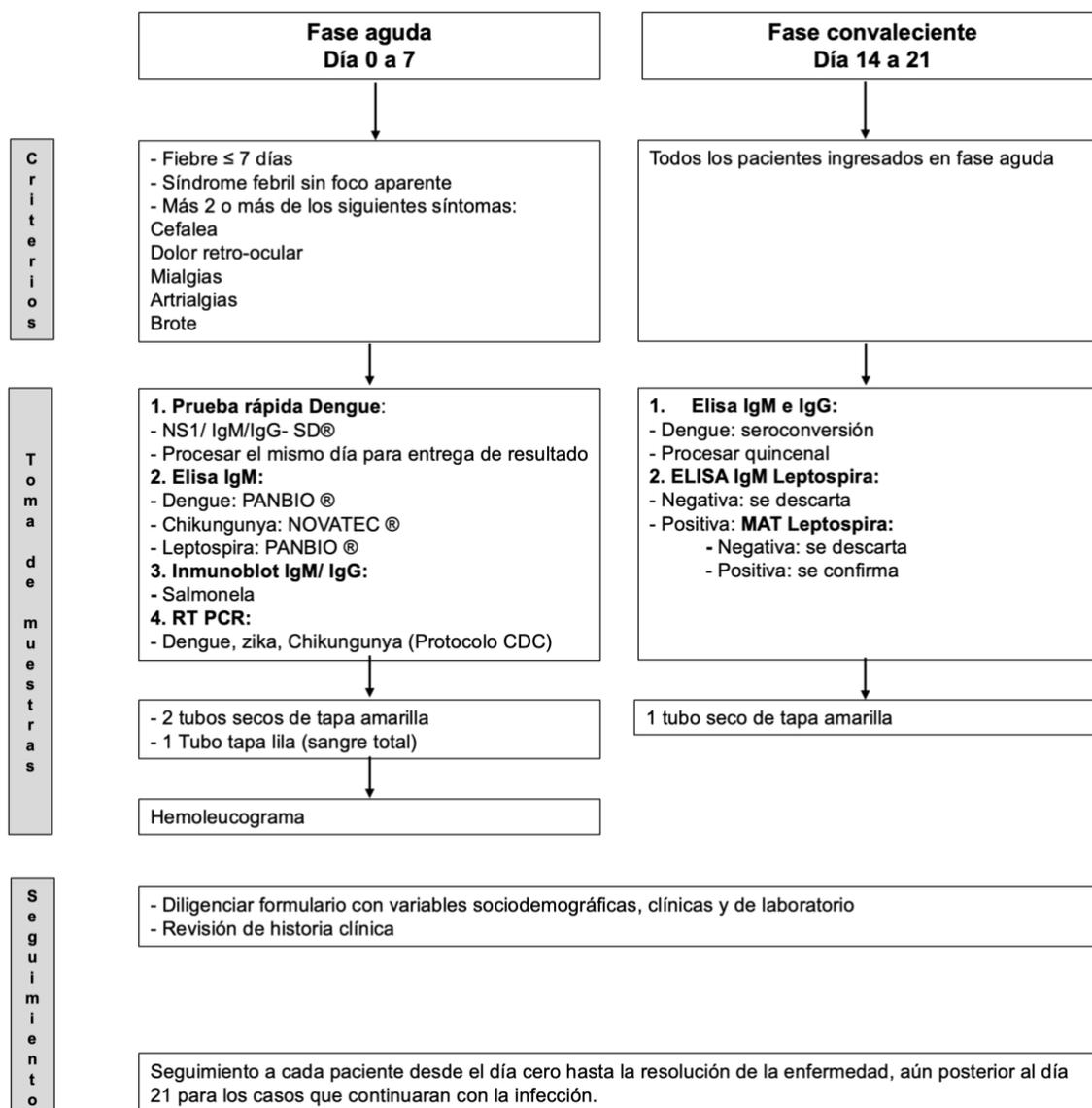


Figura 7. Proceso de toma de información y seguimiento de los pacientes.

5.10.2 Análisis de los datos

El Objetivo Específico 1 se enfoca en el análisis descriptivo de la cohorte original, concluyendo con la determinación de la incidencia de las diferentes formas clínicas del dengue en los pacientes estudiados.

En el Objetivo Específico 2, la inclusión de la edad surge de la notable diferencia en la incidencia de casos entre niños y adultos, motivando una investigación más detallada sobre el impacto está en las manifestaciones clínicas del dengue.

Los Objetivos 3 al 5 se enmarcan como un estudio observacional descriptivo de corte transversal con intención analítica. Es fundamental considerar que, por su naturaleza predictiva, se utilizó información de la caracterización clínica de los pacientes en la fase febril inicial, junto con la clasificación correspondiente a dengue grave y no grave como variable dependiente.

Estas modificaciones, aunque no previstas inicialmente, fueron necesarias para garantizar la robustez de los resultados. Es crucial reconocer que, a pesar de estas adaptaciones, se mantuvo la rigurosidad de las estrategias epidemiológicas y estadísticas aplicadas, teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a los cambios.

Plan de análisis por objetivos:

Objetivos específicos 1 y 2:

Se llevó a cabo un análisis univariado inicial, donde se calcularon tanto las frecuencias absolutas como las relativas para las variables cualitativas. En cuanto a las variables cuantitativas, se analizaron a través del cálculo de medidas de tendencia central, específicamente la media y la mediana, que se presentaron junto con sus correspondientes medidas de dispersión, incluyendo el rango intercuartílico y la desviación estándar.

Para evaluar la distribución normal de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Además, se examinó la homogeneidad de las varianzas a través de la prueba de Levene, con el fin de validar la aplicabilidad de ciertas pruebas estadísticas posteriores.

La incidencia de las diversas formas clínicas del dengue se determinó calculando la incidencia acumulada. Para evaluar posibles diferencias en la manifestación del dengue entre niños y adultos, se dividió la población en grupos de edad según la clasificación propuesta por la OMS. Este enfoque se tomó teniendo en cuenta el incremento documentado en la incidencia de dengue en niños latinoamericanos, según estudios previos (99, 170, 186, 187) (131, 188). Las respuestas inmunológicas difieren según la edad. Esto se basa en cambios clave en los sistemas inmunitarios, incluyendo la involución tímica y el aumento en las

respuestas de anticuerpos y diversidad del repertorio de células B, que reflejan respuestas inmunes adultas, por esta razón, se utilizaron rangos de clasificación aceptados mundialmente para la clasificación de dichos parámetros específicos para cada grupo de edad (**Anexo 1**).

Para investigar la asociación entre factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio con respecto a la pertenencia a estos grupos etarios, se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado o Fisher, considerando un valor de p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

Objetivo específico 3:

Para identificar los indicadores tempranos de dengue grave (DG), se analizaron los datos clínicos obtenidos durante la presentación inicial antes del desarrollo del DG (es decir, en la fase febril). Se efectuó una comparación de las características demográficas, manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio entre las cohortes de pacientes con DG y sin DG, utilizando las pruebas de Fisher. Se consideró estadísticamente significativa cualquier diferencia que presentara un valor de p inferior a 0,05.

El Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) se empleó para establecer perfiles de pacientes basados en sus manifestaciones clínicas y resultados, con énfasis en la distinción entre las cohortes de DG y no DG. El MCA, eficaz en la reducción de la dimensionalidad de los datos categóricos nominales, sitúa estos datos en un espacio factorial. La distancia chi-cuadrado se utilizó como métrica para definir las relaciones entre las diferentes categorías.

Para facilitar la interpretación visual de los resultados del MCA, se elaboró un gráfico de dispersión bidimensional, en el cual se representaron los datos en función de los dos primeros componentes principales. Esta representación gráfica agrupó perfiles similares, lo que permitió distinguir claramente entre los diferentes arquetipos de pacientes con y sin DG.

Objetivos específicos 4 y 5:

Se evaluaron cuatro enfoques de aprendizaje automático: la regresión logística, el clasificador de árbol de decisión, el clasificador de bosque aleatorio (Random Forest) y las máquinas de soporte vectorial. Para determinar el modelo más preciso, se aplicó una validación cruzada de 10 pliegues sobre los datos de entrenamiento. La regresión logística demostró ser superior en términos de precisión media en comparación con los otros modelos.

Tras identificar a la regresión logística como el modelo más destacado, se procedió a la optimización de sus hiperparámetros. Mediante un enfoque de búsqueda en grilla, se exploraron diversos parámetros, incluyendo las fuerzas de regularización (C), tipos de penalización (L1, L2 y Elasticnet), la combinación de L1 y L2 en Elasticnet, y el algoritmo de optimización (saga). La selección de los parámetros óptimos se basó en una nueva ronda de validación cruzada de 10 pliegues.

Debido a la falta de información con relación a parámetros de laboratorio relevantes, se decidió imputar los valores de la AST y ALT basados en el género, una edad aproximada de 3 años y la presentación de la enfermedad. Dicha imputación se realizó en el 25% de los pacientes. Antes de entrenar el modelo, se aplicó la normalización Z-score a las variables, asegurando así una contribución uniforme de todas ellas a los resultados predictivos. El conjunto de datos se dividió en un 80% para entrenamiento y un 20% para pruebas. Posteriormente, la eficacia del modelo ajustado se midió en ambos subconjuntos usando métricas como la precisión, exactitud, sensibilidad, puntuación F1, curva ROC y AUC con su intervalo de confianza del 95%. Se establecieron los siguientes umbrales de AUC: (0,90 – 1) como excelente, (0,80 – 0,90) como bueno, (0,70 – 0,80) como regular, (0,60 – 0,70) como por debajo de la media y (0,50 – 0,60) como inadecuado (189).

Antes de validar las conclusiones obtenidas con la regresión logística, se comprobó la linealidad en la asociación entre las variables independientes y los logit de probabilidad. Esto implicó verificar la relación lineal entre los logit de los predictores y el resultado final. Además, se evaluó la multicolinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (VIF), sometiendo a escrutinio aquellos predictores con un VIF mayor a 10 para su posible eliminación o ajuste. Se identificaron outliers

significativos y puntos de alta influencia utilizando gráficos de residuos y la distancia de Cook. La adecuación del modelo se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow, siendo un resultado no significativo ($p > 0,05$) indicativo de un ajuste apropiado del modelo.

Para entender la influencia de cada predictor, se calcularon los riesgos relativos (RR) mediante un modelo lineal generalizado (GLM) con función de enlace logit. Los coeficientes obtenidos se transformaron para calcular las razones de probabilidades, y los RR se dedujeron a través de la transformación logit inversa. Para aumentar la robustez del análisis, se empleó una metodología de bootstrapping con 1,000 repeticiones, generando intervalos de confianza del 95% para las razones de probabilidades y los RR.

Todos los análisis se realizaron en R versión 4.3.1 y Python versión 3.11.5.

5.11 Consideraciones éticas

El proyecto fue avalado por el comité de ética en investigación en humanos del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad CES en Acta N.º 66 (

Anexo 3). Este cumplió con los requisitos establecidos por la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud para la investigación con seres humanos, siendo considerado de riesgo mínimo. Tal clasificación se debió a la necesidad de realizar un seguimiento prospectivo de los participantes, aplicando encuestas con información personal y clínica, y a la toma de tres muestras de sangre de aproximadamente 7ml cada una para evaluar parámetros clínicos y diagnosticar diversas patologías relacionadas en el protocolo de investigación. Estas muestras no se utilizaron para la creación de biobancos.

Los riesgos para los participantes estuvieron asociados principalmente a la punción venosa, como molestias, hematomas en el sitio de punción y, en raras ocasiones, mareos o infecciones. El personal encargado de la toma de muestras veló por el cumplimiento de los protocolos de bioseguridad y estuvo entrenado en la identificación y manejo de estos eventos adversos para minimizar su impacto.

Se solicitó un consentimiento informado y escrito para la participación en el estudio, firmado por el participante y dos testigos afines mayores de edad y capaces de entender el documento. En el caso de menores de edad, además del consentimiento informado firmado por los padres o representantes, se obtuvo un formulario de asentimiento informado.

A los pacientes se les entregaron los resultados de sus exámenes, proporcionando información sobre su estado de salud y, de ser necesario, se les brindó asesoría y atención por los eventos diagnosticados durante el proyecto. Los pacientes captados en el ICMT, que tuvieron resultados positivos para dengue y tenían signos de alarma, se redireccionaron para los servicios de urgencias de sus IPS correspondientes para manejo hospitalario. Se mantuvo la confidencialidad de los resultados y se respetó el derecho de los participantes a retirarse del estudio en cualquier momento.

Antes del contacto con los sujetos de investigación, el proyecto fue avalado por las secretarías de salud de Turbo y Apartadó, quienes otorgaron el permiso para ingresar a las instituciones. El proyecto fue socializado con el personal de las IPS participantes, adjuntando cartas de aval y listados de asistencia a estas reuniones.

Finalmente, el grupo de investigación se comprometió a cumplir con las obligaciones establecidas en la política de tratamiento de información según la Ley 1581 de 2012, garantizando la seguridad y confidencialidad de las bases de datos que contenían datos personales.

6 Resultados

6.1 Descripción de la población de estudio con dengue en la cohorte

6.1.1 Dinámica de presentación de casos en la cohorte

Este estudio se centró principalmente en pacientes de una cohorte durante los años 2020-2022, complementada con registros de una revisión amplia de casos de dengue grave desde 2016 hasta 2022 ocurridos en la misma zona. En la cohorte principal, se evaluaron 354 casos sospechosos de dengue, siendo la mayoría identificados mediante Búsqueda Activa Institucional (BAI), que representó el 68,9% del total. Se tomaron muestras de todos los pacientes sospechosos durante la fase aguda de la enfermedad, y muestras para la confirmación de la infección en la etapa convaleciente. De estos, se confirmaron 192 casos de dengue, clasificándose el 3,1% como dengue grave, el 58,3% con signos de alarma y el 38,5% sin signos de alarma. (**Figura 8**).

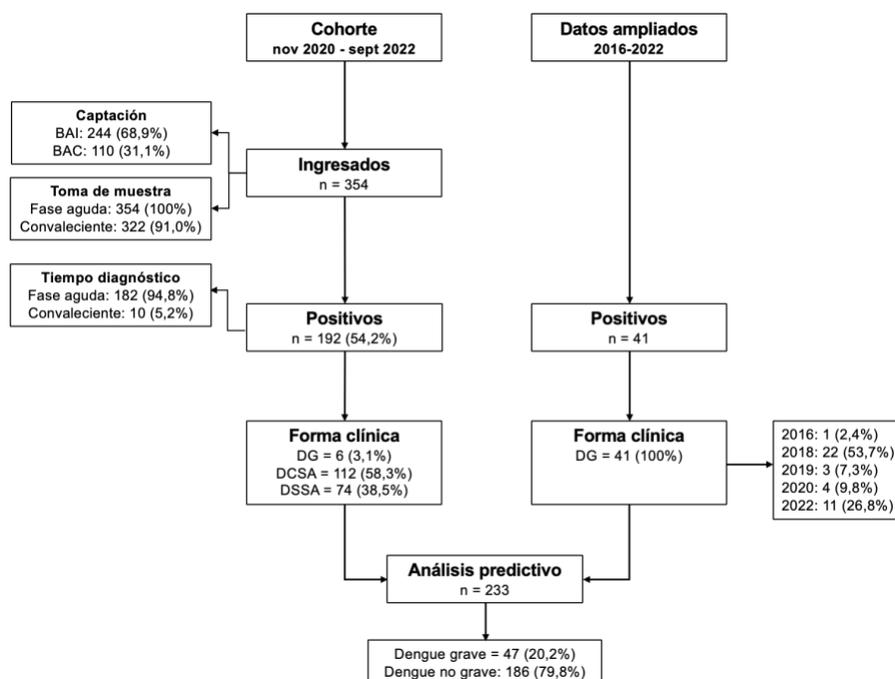


Figura 8. Flujo de participantes del estudio para la cohorte y datos ampliados

Para la cohorte, durante el año 2020, se captó el 2,1% (4/192) de los casos, en 2021 el 58,8% (113/192) y en 2022 el 39,1% (75/192). El mes con mayor incidencia fue marzo de 2021, contribuyendo con el 16,1% (31/192) del total de casos (**Figura 9**).

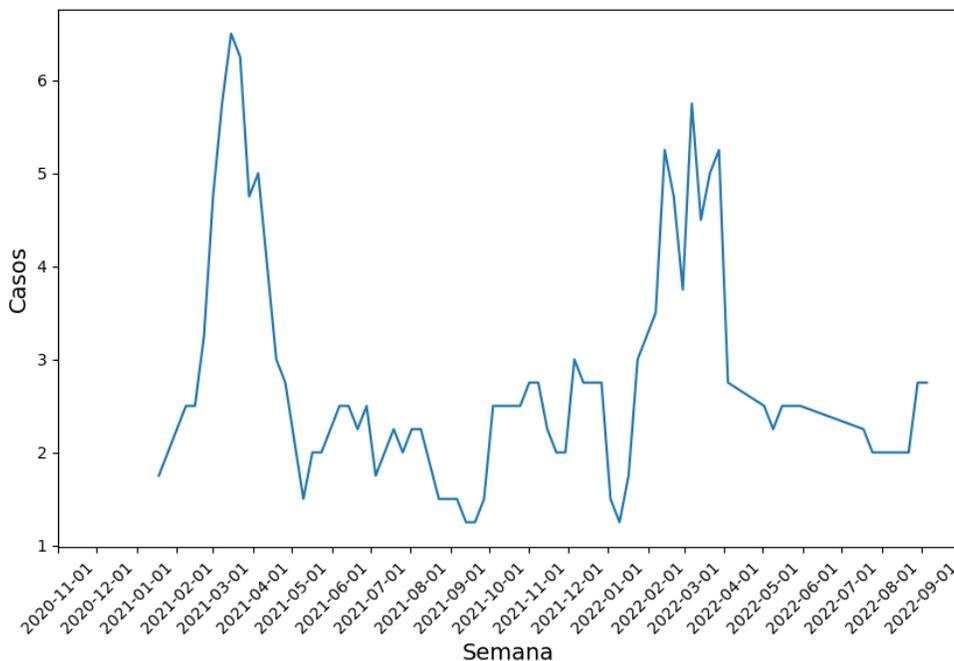


Figura 9. Dinámica de la presentación de casos de pacientes con dengue según mes y año en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

6.1.2 Características demográficas de los participantes con dengue en la cohorte

De la población de la cohorte, la mayoría eran hombres (56,3%) y se autoidentificaron como mestizos (77,1%). La edad promedio fue de $13,1 \pm 12,1$ años, con un rango de 5 meses a 70 años. Los pacientes fueron reclutados en instituciones de salud en Apartadó y Turbo, Antioquia, con una frecuencia de participación del 58,3% y 33,9%, respectivamente. También hubo pacientes de municipios cercanos como Carepa, Chigorodó, Necoclí, Mutatá y Tierralta. El 56,8% vivía en zonas urbanas, y la mayoría pertenecía a bajos estratos socioeconómicos, con el estrato uno siendo el más común (67,2%). La mayoría de los adultos eran agricultores (32,3%) y ama de casa (25,8%). En cuanto al nivel educativo, el 45,2% de los mayores de 18 años tenía educación secundaria, y el 38,7% curso estudios de primaria. El 55,7% pertenecía al régimen contributivo o especial, mientras que el 44,3% al régimen subsidiado (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

Variables Sociodemográficas	Frecuencia (n = 192)	%
Sexo		
Femenino	84	43,7
Masculino	108	56,3
Etnia		
Mestizo	148	77,1
Afrodescendiente	36	18,7
Indígena	4	2,1
Otra	4	2,1
Municipio de procedencia		
Apartadó	112	58,3
Turbo	65	33,9
Carepa	7	3,6
Chigorodó	5	2,6
Necoclí	1	0,5
Mutatá	1	0,5
Tierralta	1	0,5
Área		
Urbano	109	56,8
Rural	83	43,2
Estrato socioeconómico		
Uno	129	67,2
Dos	52	27,2
Tres y cuatro	11	5,7
Ocupación en >18 años		
Estudiante	1	3,2
Ama de casa	8	25,8
Agricultor	10	32,3
Multitrabajo	7	22,6
Otra	5	16,1
Nivel educativo en >18 años		
Sin estudios	2	6,5
Primaria	12	38,7
Secundaria	14	45,2
Técnica – Tecnológica	1	3,2
Profesional	2	6,5
Tipo de seguridad social		
Contributivo o Especial	107	55,7
Subsidiado	85	44,3

Con relación a la edad, la **Figura 10** muestra la distribución de edades de los pacientes, reflejando una agrupación significativa en las primeras etapas de la vida. Se apreció un notable pico en la frecuencia de edades comprendidas entre los 0 y

10 años, seguido por un descenso gradual hacia las edades mayores, indicando que la mayor parte de la cohorte se encontraba en la niñez.

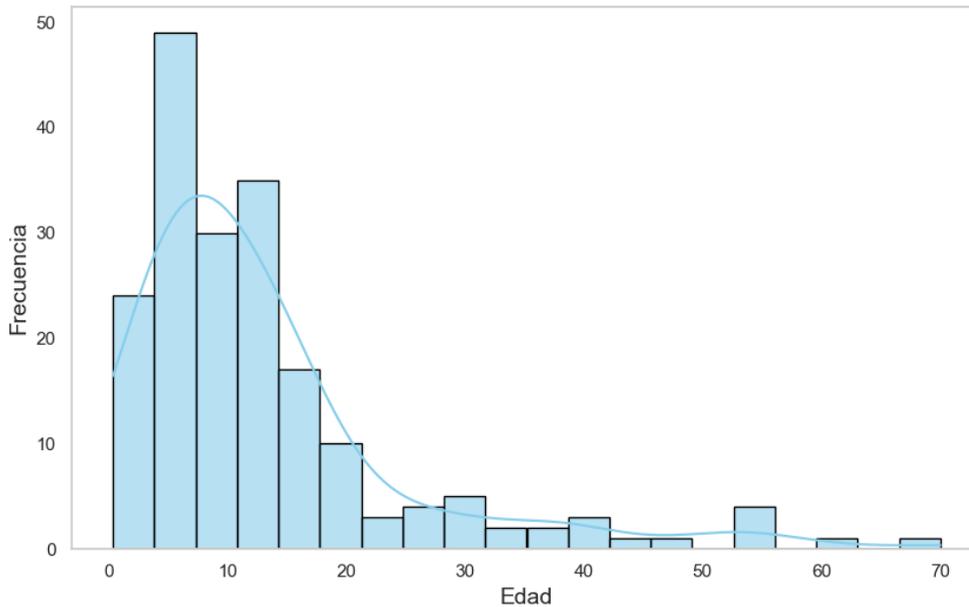


Figura 10. Distribución por edad de pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

En la **Figura 11**, se describe la distribución por grupos de edad. Se observó que los grupos correspondientes a la niñez y adolescencia, específicamente los escolares (de 5 a 9 años) y los adolescentes (de 10 a 18 años), contaban con la mayor cantidad de pacientes, sumando 64 y 65 respectivamente. Por otro lado, el grupo de adultos (mayores de 18 años) presentó una frecuencia considerablemente menor, con 31 pacientes. Esta distribución enfatizó una prevalencia de pacientes más jóvenes en la población estudiada.

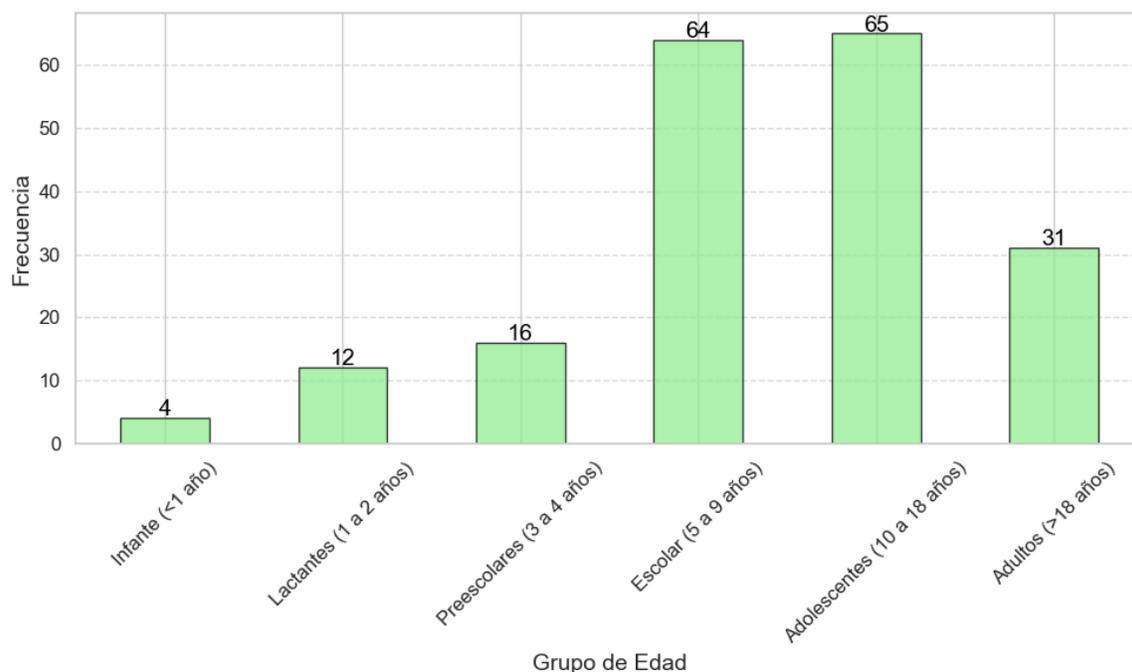


Figura 11. Distribución por grupos de edad de pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

6.1.3 Características clínicas de los participantes con dengue en la cohorte

Respecto a la variable desenlace, 58,3% fueron dengue con signos de alarma, 38,5% sin signos de alarma y 3,1% casos graves. El 10,9% tuvo primoinfecciones, y las infecciones secundarias por DENV fueron predominantes (89,1%). Un 10,9% tenía comorbilidades, siendo asma (23,8%), defectos congénitos (14,3%) y síndrome de Down (9,5%) las más comunes. Ningún paciente mostró coinfección con Zika, malaria o Chikungunya, pero el 9,9% presentó coinfección con *Leptospira* sp (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes diagnosticados con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022

Variables clínicas	Frecuencia (n=192)	%
Forma clínica		
Con signos de alarma	112	58,3
Sin signos de alarma	74	38,5
Grave	6	3,1
Tipo de infección		
Secundaria	171	89,1

Variables clínicas	Frecuencia (n=192)	%
Primaria	21	10,9
Presencia de comorbilidades		
Si	21	10,9
No	171	89,1
Tipo de comorbilidad (n=21)		
Otras	8	38,1
Hipertensión arterial	2	9,5
Asma	5	23,8
Enfermedad cardiovascular	1	4,8
Síndrome de Down	2	9,5
Defectos congénitos	3	14,3
Coinfección con Leptospirosis		
Si	19	9,9
No	173	90,1

En cuanto a los síntomas generales al inicio de la enfermedad, de los 192 pacientes, la fiebre estuvo presente en el 97,4% de los casos; esto se debió a que 6 pacientes captados por BAC no reportaron fiebre como síntoma inicial, pero se decidió evaluar si eran positivos para dengue debido a su cuadro clínico y el contacto con pacientes positivos. La cefalea se presentó en un 93,2%, astenia en el 68,8%, adinamia o fatiga en el 80,7%, escalofrío en el 56,2%, mialgias en el 88,1% y artralgias en el 85,2% de los pacientes. Se notó también dolor retroorbital y mareo en el 50,0% y 40,1% de los pacientes respectivamente.

Dentro de los síntomas gastrointestinales, el dolor abdominal fue reportado en el 71,6% de los casos, náuseas o vómitos en el 59,9%, y diarrea en el 32,8%. Se observaron eventos de hematemesis y melenas, pero con una frecuencia mucho menor, en el 3,1% y 13,0% de los pacientes, respectivamente.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, el exantema apareció en el 52,6% de los pacientes, el prurito en el 49,0%, petequias en el 27,1%, y se registraron índices más bajos de ictericia y equimosis, en el 1,6% y 6,8% respectivamente. El sangrado de mucosas fue evidente en el 18,8% de los casos.

Se documentaron signos de inflamación y respuesta inmunitaria como adenopatías en el 1,6% de los pacientes, edema de cara en el 16,1% y edema de extremidades

en el 8,9%. Los síntomas respiratorios se presentaron en forma de tos y dolor de garganta en el 16,1%, así como congestión nasal en el 15,6% de los pacientes.

Los signos neurológicos, aunque menos frecuentes, se manifestaron como letargo o irritabilidad en el 3,6% de los casos. Con relación a la afectación hepática y esplénica, la hepatomegalia fue notificada en el 8,9% y la esplenomegalia en el 2,6% de los pacientes. (**Tabla 4**).

Tabla 4. Frecuencia de presentación de signos y síntomas en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022

Signos y Síntomas	n = 192	%
Síntomas Generales o Sistémicos:		
Fiebre	187	97,4
Cefalea*	164	93,2
Dolor retroorbital*	88	50
Astenia	132	68,8
Adinamia/fatiga	155	80,7
Escalofrío	108	56,2
Mareo*	72	40,1
Mialgias*	155	88,1
Artralgias*	150	85,2
Síntomas Gastrointestinales:		
Dolor abdominal*	126	71,6
Náuseas/vómitos	115	59,9
Diarrea	63	32,8
Hematemesis	6	3,1
Melenas	25	13
Manifestaciones Cutáneas:		
Exantema	101	52,6
Prurito	94	49
Petequias	52	27,1
Ictericia	3	1,6
Equimosis	13	6,8
Sangrado de mucosas		
Gingivorragia y epistaxis	36	18,8
Signos de Inflamación y Respuesta Inmunitaria:		
Adenopatías	3	1,6
Edema cara	31	16,1

Edema extremidades	17	8,9
Síntomas Respiratorios:		
Tos	31	16,1
Congestión nasal	30	15,6
Dolor garganta*	31	16,1
Síntomas Neurológicos:		
Letargo/irritabilidad	7	3,6
Signos de Afección Hepática y Esplénica:		
Hepatomegalia	17	8,9
Esplenomegalia	5	2,6

* (n = 176)

En relación con los signos vitales, la hipotensión presentó la mayor prevalencia con una frecuencia absoluta de 107 casos, lo que correspondió al 57,5% de la muestra analizada. Seguidamente, la taquicardia registró 66 casos, equivalentes a una frecuencia relativa del 35,3%. La hipertensión se evidenció en 32 casos, constituyendo el 17,2% del total. Por su parte, la taquipnea fue observada en 43 casos, representando el 23,0% de la muestra. Las menores frecuencias se presentaron con la bradicardia y la bradipnea, que contabilizaron 10 casos (5,3%) y 15 casos (8,0%), respectivamente (Figura 12).

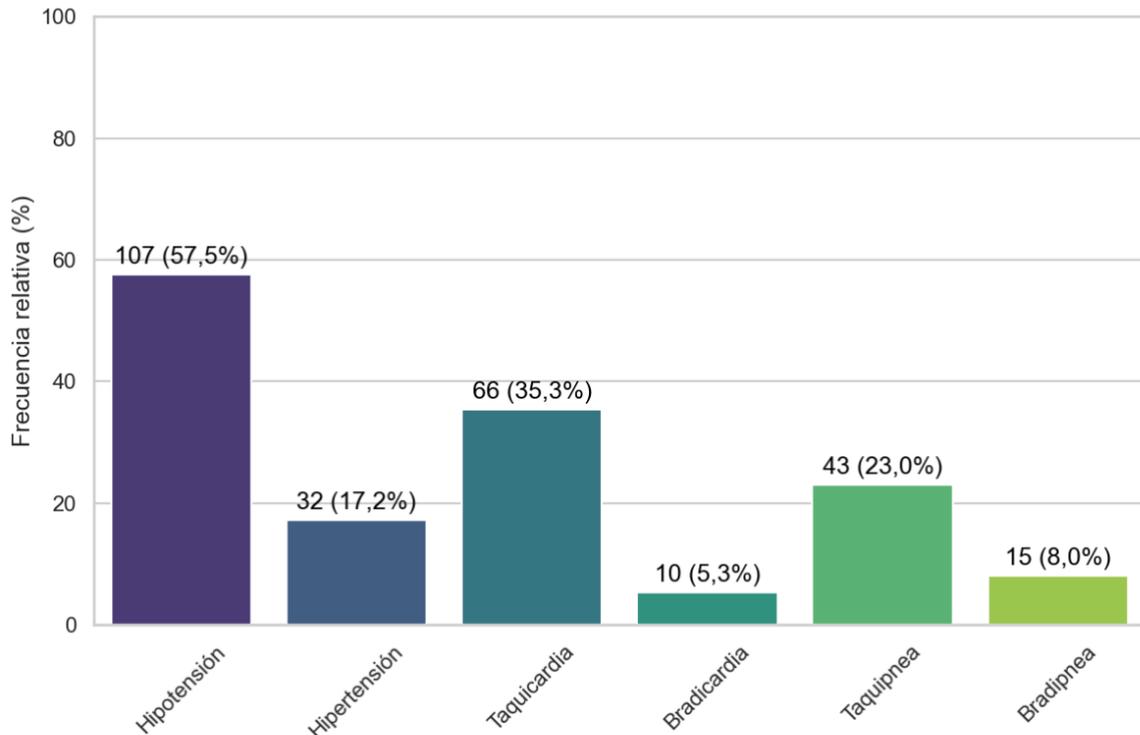


Figura 12. Frecuencia relativa de la alteración de los signos vitales en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022

6.1.4 Características relacionadas con la atención de los participantes con dengue en la cohorte

En el contexto de la atención médica, se observó que el 80,2% (154 de 192) de los participantes en la cohorte acudió a un centro de salud buscando atención debido a sus síntomas de dengue, indicando una acción proactiva para recibir asistencia médica. Contrariamente, el 19,8% (38 de 192) no buscó atención médica, lo cual puede interpretarse como que no se vieron en la necesidad de asistencia médica profesional, ya sea por la levedad de los síntomas o por la presencia de barreras de acceso (Tabla 5 **Error! Reference source not found.**). El tiempo medio que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta que los pacientes buscaron atención fue de 2,83 días ($\pm 1,86$), con la mayoría acudiendo en los tres primeros días (rango intercuartílico: 2-4), y con el segundo día siendo el más común para hacerlo.

Los pacientes recibieron atención en clínicas y hospitales de diferentes niveles, de la región. Algunos pacientes acudieron a más de una institución médica (32,4% o 50/154). En cuanto al manejo clínico, el 66,2% (102/154) requirió hospitalización y el 4,6% (7/154) ingresó a la UCI (**Tabla 5**). La duración de la hospitalización varió de 1 a 17 días, con un promedio de $4,5 \pm 3,1$ días.

Tabla 5. Características relacionadas con la atención de los pacientes diagnosticados con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022.

Variables relacionadas con la atención	Frecuencia	%
Consultó por síntomas (n=192)		
Si	154	80,2
No	38	19,8
Nivel de atención (n=154)		
I Nivel	10	6,5
I y II Nivel	26	16,9
I y III Nivel	18	11,7
I- II y III Nivel	2	1,3
II Nivel	21	13,6
II y III Nivel	4	2,5
III Nivel	73	47,4
Recibió tratamiento (n=154)		
Si	133	86,4
No	21	13,6
Manejo Clínico (n=154)		
Hospitalización	102	66,2
Unidad de Cuidado Intensivo	7	4,6
Urgencias	31	20,1
Consulta externa	14	9,1
Automedicación (n=192)		
Si	170	88,5
No	22	11,5

En relación con el manejo de la enfermedad, se documentó que el 86,4% (133 de 154) de los pacientes recibieron alguna forma de tratamiento terapéutico. De estos, el uso de antipiréticos, principalmente acetaminofén, fue reportado en el 97,0% (126 de 130) de los casos. Además, se prescribieron antiinflamatorios no esteroides (AINES), como la dipirona, en la mitad de los casos tratados (50%, 65 de 130). En

cuanto al uso de antibióticos, el 36,4% (47 de 130) de los pacientes fueron tratados con ceftriaxona y doxiciclina siendo los más frecuentemente utilizados, como se muestra en la Figura 13.

La automedicación fue frecuente, con un 88,5% (170/192) de los participantes admitiendo haberse automedicado. Los antipiréticos, especialmente el acetaminofén, fueron los más utilizados en la automedicación, con una frecuencia del 89,4% (152/170). Los AINES se autoadministraron en el 30% (51/170) de los casos, siendo el ibuprofeno y el naproxeno los más mencionados. Los antibióticos se autoadministraron en un 18,8% (32/170) de los casos (**Figura 13** **Error! Reference source not found.**).

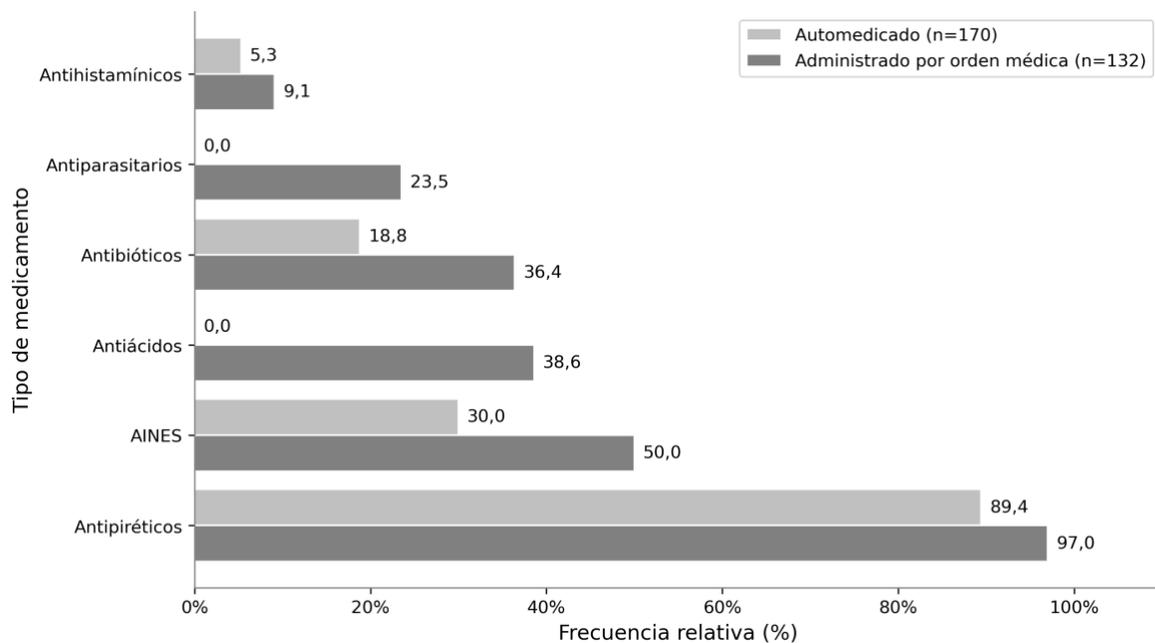


Figura 13. Frecuencia del tipo de medicamento administrado por orden médica y/o automedicación en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

6.1.5 Características relacionadas con el diagnóstico de los participantes con dengue en la cohorte

En la fase aguda de la enfermedad, se identificó el antígeno NS1 en el 59,4% (114/192) de los pacientes, mientras que el 76% (146/192) presentaba anticuerpos IgM y el 89,1% (171/192) anticuerpos IgG. Se detectó RNA viral mediante RT-PCR

en el 50,5% (97/192) de los casos. En la fase de convalecencia, se encontraron anticuerpos IgM en el 75,1% (127/169) de los pacientes y anticuerpos IgG en el 100% (22/22) de aquellos que habían obtenido un resultado negativo en la fase aguda (**Figura 14**).

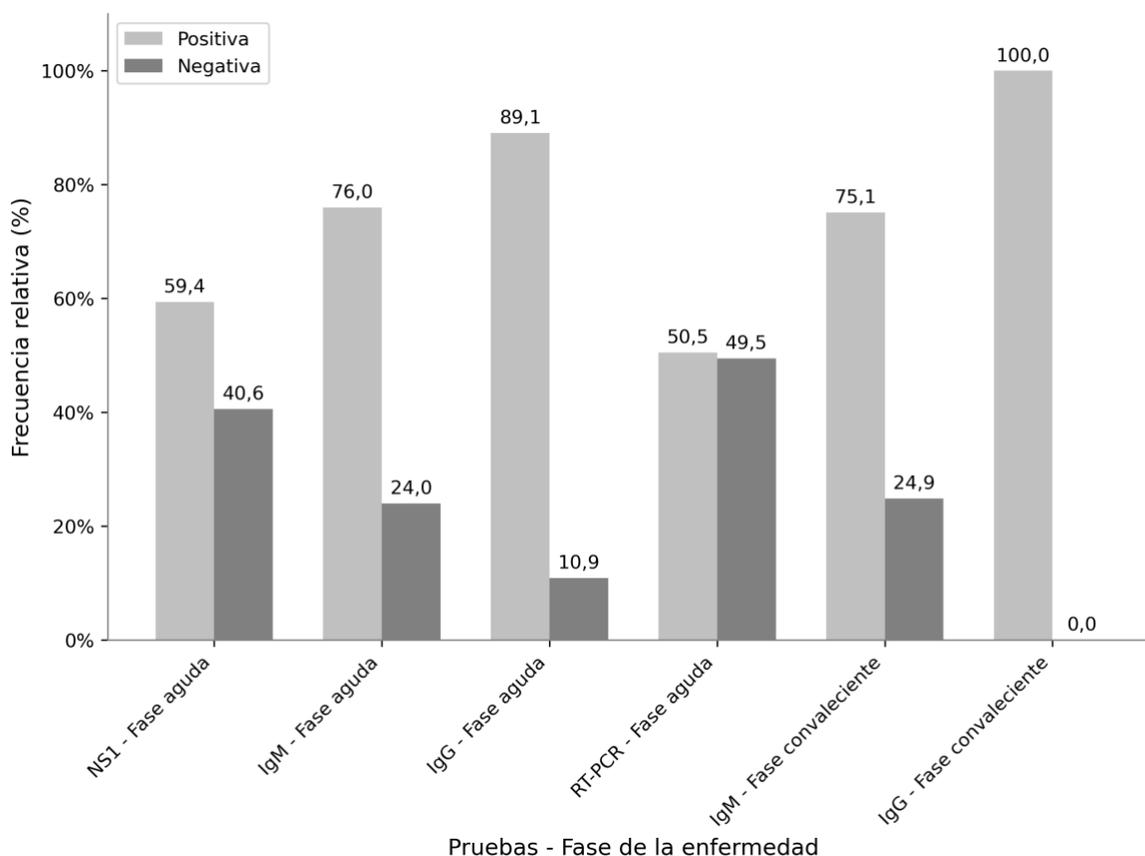


Figura 14. Resultados de las pruebas de diagnóstico de acuerdo con la fase de la enfermedad en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

Durante la identificación del serotipo del virus del dengue (DENV), se observó la co-circulación de dos serotipos diferentes. El serotipo DENV-1 fue el más frecuente, presente en el 64,9% (63/97) de los casos, seguido por el serotipo DENV-2, que representó el 28,9% (28/97). Se detectó infección doble con el serotipo DENV-1-2 en un 6,2% (6/97) de los pacientes (**Figura 15**).

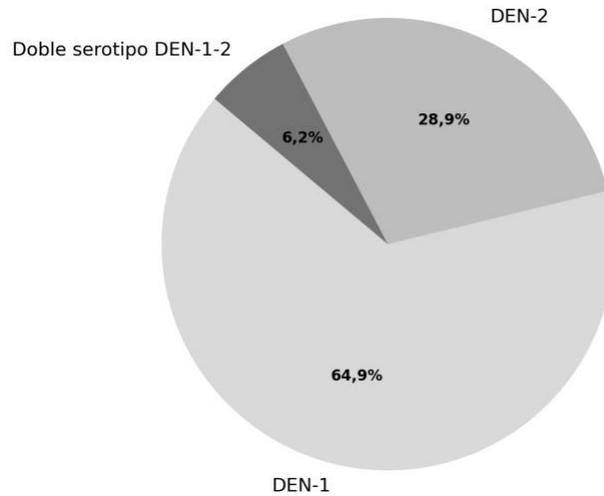


Figura 15. Frecuencia de presentación de serotipo del virus dengue en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

En cuanto a la distribución de los serotipos del virus del dengue según el área de procedencia, se encontró que los serotipos DEN-1 y DEN-2 tuvieron un número similar de casos tanto en áreas urbanas como rurales. (**Figura 16**).

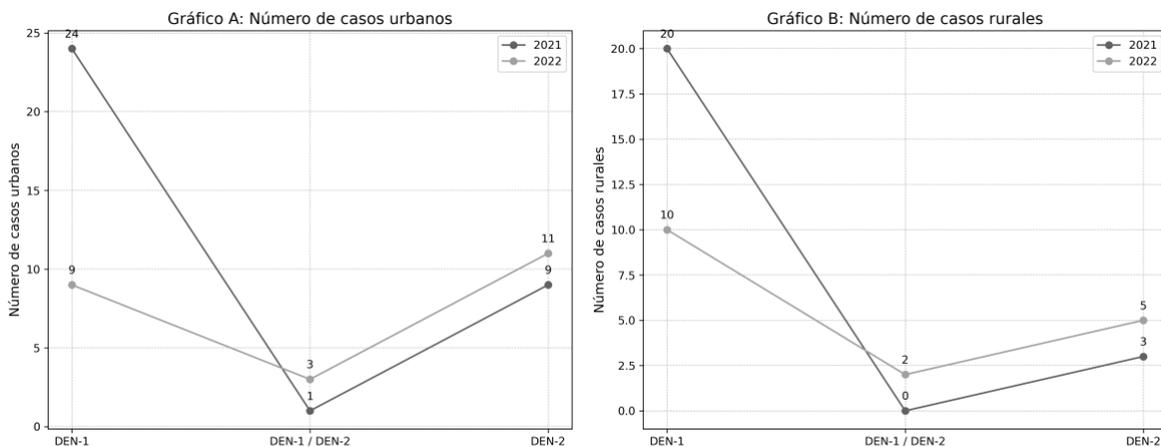


Figura 16. Frecuencia y dinámica de presentación de serotipos por año en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022

Panel A. Frecuencia en el área urbana (n=57)

Panel B. Frecuencia en el área rural (n=40)

6.1.6 Características relacionadas con parámetros de laboratorio de los participantes con dengue en la cohorte

La Figura 15 presenta los perfiles hematológicos y bioquímicos en la población de estudio. Se registró que el 66,8% de los individuos tenían un nivel de hemoglobina dentro de lo esperado; no obstante, el 24,6% enfrentaba anemia, y un 8,6% evidenciaba eritrocitosis. En relación con el hematocrito, el 65,2% de los pacientes estaba en la normalidad, mientras que el 22,5% padecía de anemia y el 12,3% presentaba signos de policitemia.

El estudio del recuento de plaquetas mostró que el 52,9%, experimentaba trombocitopenia, a diferencia de un 44,9% con niveles adecuados y un 2,1% con trombocitosis. El análisis de leucocitos indicó leucopenia en un 52,9% de los sujetos, leucocitosis en un 4,8%, y valores en el rango normal para el 42,2%. Además, se detectó neutrofilia en un 28,1% de los casos, contrastando con un 37,3% de neutropenia, y un 34,6% en valores estándar. La distribución de los linfocitos mostró un 46,2% en el rango normal, linfopenia en un 32,4%, y linfocitosis en un 21,4%. En el caso de los eosinófilos y basófilos, se notó eosinofilia en un 38,0% y basofilia en un 18,8%.

Para otros biomarcadores, un 74,5% de los individuos presentaron niveles normales de CPK, y un 95,1% mantenía la creatinina dentro del rango adecuado. Simultáneamente, un 83,1% de la muestra tenía BUN normal, con un 12,7% disminuido y un 4,2% elevado. La mayoría, un 74,1%, tenía sodio dentro de lo normal, aunque se detectó hiponatremia en un 18,5%.

El análisis de bilirrubina total reveló que el 39,3% de los sujetos estaban dentro de la normalidad, comparado con un 3,6% con niveles altos y un 57,1% con bajos. Las enzimas hepáticas AST y ALT se encontraban aumentadas en un 81,0% y un 34,0% de los pacientes, respectivamente. Un 48,9%, presentaba elevación de la PCR; y un 50,0% mostraban un aumento en la VSG. La LDH estaba elevada en un 66,7% de los casos, mientras que la glicemia permanecía en parámetros normales en un 80,0%, con un 20,0% presentando hiperglicemia.

Los tiempos de coagulación, tanto TP como TTP, estaban prolongados en un 33,0% y un 5,9% respectivamente, y el cloro se mantenía en niveles normales en un 72,0% de los sujetos, con hipercloremia en un 28,0%. En cuanto a la albúmina, un 40,0% de los analizados tenía niveles normales, y un 60,0% mostraba hipoalbuminemia. Por último, el 80,4% de los sujetos evaluados para bilirrubina directa presentaban niveles dentro del rango normal. (**Figura 17**).

6.1.7 Características de los pacientes en la fase convaleciente

La evaluación de los pacientes en la fase de convalecencia se realizó después de un período mínimo de 14 días desde el inicio de los síntomas. La mayoría, aproximadamente el 50%, fue seguida a los 23 días (con un rango intercuartílico de 17 a 33 días). Durante esta fase, el 82,3% (158/192) de los pacientes reportó haberse recuperado completamente, mientras que el 2,1% (4/192) aún estaba hospitalizado. El 9,9% (19/192) reportó secuelas o persistencia de síntomas. Los síntomas persistentes más comunes fueron adinamia/fatiga, artralgias y astenia, con frecuencias del 63,2% (12/19), 42,1% (8/19) y 36,8% (7/19), respectivamente. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación completa varió de 3 a 32 días, con la mitad de los pacientes recuperándose en 11 días o menos (rango intercuartílico de 8 a 15 días).

En cuanto a la incidencia de la enfermedad grave en la cohorte anual, cinco de los seis casos graves ocurrieron en el año 2022. Esto resultó en una incidencia acumulada de enfermedad grave ese periodo de 5 casos sobre un total de 72 casos identificados, representando un porcentaje del 6,94%.

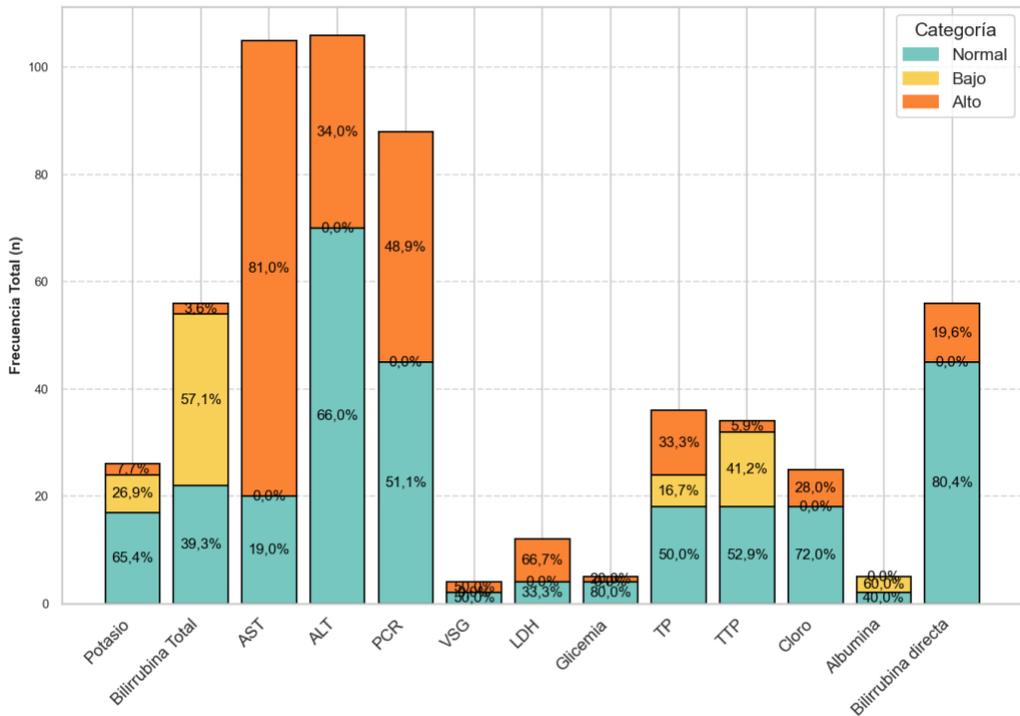
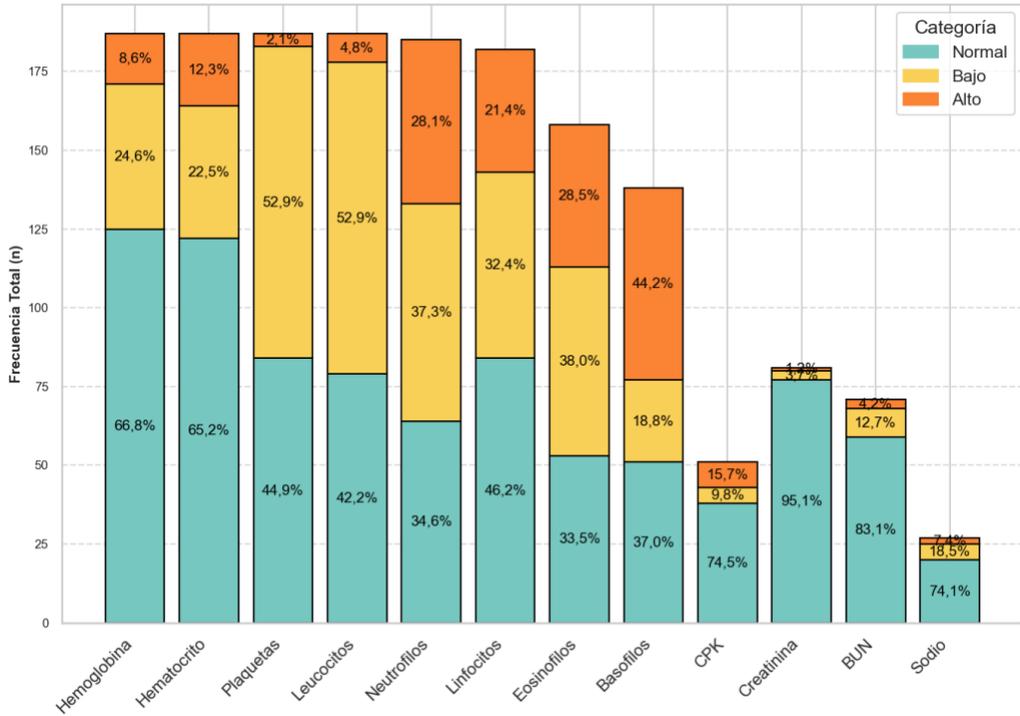


Figura 17. Frecuencia en la alteración de pruebas complementarias en pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020-2022.

6.2 Características clínicas según el grupo de edad

6.2.1 Comparación de las condiciones clínicas por grupo de edad en los pacientes con dengue de la cohorte

Con relación a la clasificación final de caso, el dengue con signos de alarma (DCSA) fue el desenlace más frecuente, con el 50% (2/4) de los infantes y el 50% (6/12) de los lactantes afectados. Los preescolares presentaron un 56,3% (9/16), los escolares un 57,8% (37/64), los adolescentes un 60% (39/65) y los adultos un 61,3% (19/31) de casos. Los datos anteriores muestran que esta forma clínica se presentó en todos los grupos de edad, con un aumento de la frecuencia partir de la etapa escolar a la adulta.

El dengue sin signos de alarma (DSSA) fue reportado en el 25% (1/4) de los infantes, el 50% (6/12) de los lactantes, y en un 37,5% (6/16) de los preescolares. En los escolares y adolescentes, esta condición se presentó en un 37,5% (24/64) y un 40% (26/65) respectivamente, mientras que en los adultos alcanzó un 35,5% (11/31).

El dengue grave (DG) se identificó en el 25% (1/4) de los infantes, mientras que no se reportaron casos en lactantes; 6,3% (1/16) de preescolares y 4,7% (3/64) de escolares fueron afectados. No se observaron casos de DG entre los adolescentes y se presentó un caso (3,2% 1/31) en los adultos. Esto represente una frecuencia de casos de DG en la población menor de 10 años de 5,2% (5/96), la cual es menor que la observada en los mayores de 18 años (3,2%).

Respecto al tipo de infección por dengue, la infección secundaria se observó en todos los grupos de edad, en los que los menores de 1 año y lactantes fueron los que presentaron menor frecuencia, 50,0% (2/4) y 58,3% (7/12) respectivamente. Luego continúa el aumento de la frecuencia a medida que asciende la edad de los grupos, con predominio en escolares con un 93,8% (60/64), adolescentes con un 92,3% (60/65) y adultos con un 90,3% (28/31). La infección primaria fue menos común, afectando al 50% (2/4) de los infantes, al 41,7% (5/12) de los lactantes y al 18,8% (3/16) de los preescolares, y en contraste con la infección secundaria, la frecuencia de la infección primaria desciende a medida que aumenta la edad de los

grupos, para una frecuencia de infección primaria en escolares, los adolescentes y adultos de 6,3% (4/64), 7,7% (5/65) y 9,7% (3/31) respectivamente.

Todos los casos de coinfección fueron por leptospirosis. No se identificaron coinfecciones en infantes y lactantes, sin embargo, se presentaron en el 6,3% (1/16) de los preescolares, en 12,5% (8/64) de los escolares, en 12,3% (8/65) de los adolescentes y en 9,7% (3/31) de los adultos. En cuanto a las comorbilidades, la mitad de los infantes (50%, 2/4) presentaron estas condiciones, comparado con una prevalencia menor en lactantes (8,3%, 1/12), preescolares (6,3%, 1/16), escolares (6,3%, 4/64), adolescentes (7,7%, 5/65) y adultos (12,9%, 4/31). (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de la enfermedad y características de la infección por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022

Variable	Infante (<1 año) n = 4		Lactantes (1 a 2 años) n = 12		Preescolares (3 a 4 años) n = 16		Escolar (5 a 9 años) n = 64		Adolescentes (10 a 18 años) n = 65		Adultos (>18 años) n = 31	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Clasificación												
DCSA	2	50,0	6	50,0	9	56,3	37	57,8	39	60,0	19	61,3
DG	1	25,0	0	0,0	1	6,3	3	4,7	0	0,0	1	3,2
DSSA	1	25,0	6	50,0	6	37,5	24	37,5	26	40,0	11	35,5
Tipo de infección												
Primaria	2	50,0	5	41,7	3	18,8	4	6,3	5	7,7	3	9,7
Secundaria	2	50,0	7	58,3	13	81,3	60	93,8	60	92,3	28	90,3
Coinfección Leptospira												
No	4	100,0	12	100,0	15	93,8	56	87,5	57	87,7	28	90,3
Si	0	0,0	0	0,0	1	6,3	8	12,5	8	12,3	3	9,7
Comorbilidades												
No	2	50,0	11	91,7	15	93,8	60	93,8	60	92,3	27	87,1
Si	2	50,0	1	8,3	1	6,3	4	6,3	5	7,7	4	12,9

Con relación a las características clínicas por grupo de edad, la cefalea, fue prevalente en preescolares con un 93,8% (15/16), escolares con un 85,9% (55/64), adolescentes con un 92,3% (60/65) y adultos con un 90,3% (28/31). El dolor retroorbital se incrementó con la edad, afectando al 58,1% (18/31) de los adultos, frecuencia más elevada al compararla con la observada en la población infantil de

la cohorte que fue de 47,6% (69/145). La astenia y la adinamia o fatiga también fueron comunes, especialmente en escolares y adultos, donde más del 74% de los pacientes en cada grupo reportaron estos síntomas. Los escalofríos, aumentaron entre los grupos de mayor edad, afectando al 71,0% (22/31) de los adultos.

Los síntomas gastrointestinales variaron, con náuseas y vómitos presentes en más del 50% de los pacientes en casi todos los grupos. La diarrea fue menos frecuente, pero afectó al 38,7% (12/31) de los adultos. Los eventos de hematemesis y melenas fueron raros, aunque aumentaron en frecuencia en los grupos de mayor edad. Se destaca que las melenas fueron reportadas en todos los grupos de edad.

Manifestaciones cutáneas como exantema y prurito fueron prominentes en preescolares y escolares, afectando aproximadamente al 75% y al 59,4% respectivamente. Petequias y sangrado de mucosas se presentaron en una cuarta parte de los adultos (25,8% y 22,6% respectivamente). En lo que respecta a signos de inflamación y respuesta inmunitaria, el edema de cara fue informado en el 25% (1/4) de los infantes y disminuyó en los adultos. Los síntomas respiratorios, como la tos y la congestión nasal, fueron menos comunes, pero presentes a través de todos los grupos de edad. Los signos neurológicos y las manifestaciones de afectación hepática y esplénica se observaron con más frecuencia en adolescentes y adultos. La hepatomegalia fue más evidente en adolescentes con un 15,4% (10/65), y la esplenomegalia aumentó ligeramente con la edad, registrándose en un 6,5% (2/31) de los adultos (**Tabla 7**).

Con relación a las alteraciones cardiorrespiratorias, los resultados mostraron patrones distintivos en la presentación de hipertensión, hipotensión, bradicardia, taquicardia, bradipnea y taquipnea. La hipertensión fue más prevalente en el grupo de adultos (>18 años), afectando al 58,6% (17/31) de los pacientes en este grupo; por el contrario, la hipotensión fue mayor en adolescentes (10 a 18 años) con un 80,3% (49/65) y en preescolares (3 a 4 años) y escolares (5 a 9 años) con un 50% (8/16) y 48,4% (31/64), respectivamente.

La bradicardia se presentó en una menor proporción, siendo más común en lactantes con 8,3% y preescolares y escolares con un 6,3%; en adultos (>18 años) se observó en un 3,3% (1/31). La taquicardia fue más frecuente en escolares (5 a 9 años) con un 45,3% (29/64), seguido de preescolares (3 a 4 años) con un 37,5% (6/16) y adultos (>18 años) con un 30% (9/31). La bradipnea se observó exclusivamente en infantes (<1 año) con una prevalencia del 100% (4/4), disminuyendo significativamente en grupos de mayor edad, hasta no reportarse en adultos (>18 años). Por otro lado, la taquipnea fue mayor en adolescentes (10 a 18 años) con un 31,2% (19/65) y escolares (5 a 9 años) con un 21,9% (14/64) (**Tabla 8Tabla 7**).

Tabla 7. Manifestaciones clínicas por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022

Variable	Infante (<1 año) n = 4		Lactantes (1 a 2 años) n = 12		Preescolares (3 a 4 años) n = 16		Escolar (5 a 9 años) n = 64		Adolescentes (10 a 18 años) n = 65		Adultos (>18 años) n = 31	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Síntomas Generales o Sistémicos:												
Fiebre	4	100,0	12	100,0	16	100,0	64	100,0	64	98,5	27	87,1
Cefalea	N/A	N/A	N/A	N/A	15	93,8	55	85,9	60	92,3	28	90,3
Dolor retroorbital	N/A	N/A	N/A	N/A	5	31,3	30	46,9	34	52,3	18	58,1
Astenia	2	50,0	4	33,3	10	62,5	51	79,7	42	64,6	23	74,2
Adinamia/fatiga	3	75,0	7	58,3	11	68,8	57	89,1	51	78,5	26	83,9
Escalofrío			1	8,3	4	25,0	41	64,1	40	61,5	22	71,0
Mareo	N/A	N/A	N/A	N/A	2	12,5	26	40,6	29	44,6	15	48,4
Mialgias	N/A	N/A	N/A	N/A	12	75,0	54	84,4	56	86,2	25	80,6
Artralgias	N/A	N/A	N/A	N/A	10	62,5	51	79,7	54	83,1	27	87,1
Síntomas Gastrointestinales:												
Dolor abdominal	N/A	N/A	N/A	N/A	11	68,8	45	70,3	47	72,3	17	54,8
Náuseas/vómitos	2	50,0	4	33,3	8	50,0	45	70,3	37	56,9	19	61,3
Diarrea	2	50,0	3	25,0	6	37,5	22	34,4	18	27,7	12	38,7
Hematemesis							2	3,1	1	1,5	3	9,7
Melenas	1	25,0	2	16,7	3	18,8	4	6,3	12	18,5	3	9,7
Manifestaciones Cutáneas:												
Exantema	3	75,0	7	58,3	12	75,0	34	53,1	35	53,8	10	32,3
Prurito	2	50,0	6	50,0	9	56,3	38	59,4	30	46,2	9	29,0
Petequias	1	25,0	2	16,7	4	25,0	18	28,1	19	29,2	8	25,8
Ictericia									2	3,1	1	3,2
Equimosis			2	16,7			5	7,8	3	4,6	3	9,7
Sangrado de mucosas			3	25,0	3	18,8	13	20,3	10	15,4	7	22,6
Signos de Inflamación y Respuesta Inmunitaria:												

Edema cara	1	25,0	1	8,3	3	18,8	14	21,9	12	18,5		
Edema extremidades	1	25,0	2	16,7	1	6,3	4	6,3	5	7,7	4	12,9
Síntomas Respiratorios:												
Tos	1	25,0	1	8,3	1	6,3	14	21,9	10	15,4	4	12,9
Congestión nasal			2	16,7	4	25,0	10	15,6	9	13,8	5	16,1
Dolor garganta	N/A	N/A	N/A	N/A	3	18,8	14	21,9	9	13,8	5	16,1
Síntomas Neurológicos:												
Letargo/irritabilidad	1	25,0	1	8,3	1	6,3			2	3,1	2	6,5
Signos de Afección Hepática y Esplénica:												
Hepatomegalia					1	6,3	5	7,8	10	15,4	1	3,2
Esplenomegalia							1	1,6	2	3,1	2	6,5

Nota: N/A: No aplica

Tabla 8. Afecciones cardiorrespiratorias por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022

Grupo de Edad	Infante (<1 año) n = 4		Lactantes (1 a 2 años) n = 12		Preescolares (3 a 4 años) n = 16		Escolar (5 a 9 años) n = 64		Adolescentes (10 a 18 años) n = 65		Adultos (>18 años) n = 31	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Hipertenso	1	25	1	8,3	1	6,3	8	12,5	4	6,6	17	58,6
Hipotenso	1	25	6	50	8	50	31	48,4	49	80,3	12	41,4
Bradicardia			1	8,3	1	6,3	4	6,3	3	4,9	1	3,3
Taquicardia			3	25	6	37,5	29	45,3	19	31,2	9	30
Bradipnea	4	100	4	33,3	2	12,5	3	4,7	2	3,3		
Taquipnea			2	16,7			14	21,9	19	31,2	8	26,7

A continuación, se describen los hallazgos obtenidos de la primera serie de pruebas de laboratorio reportadas en los pacientes con dengue de la cohorte. Con relación a los parámetros hematológicos, representados en la **Tabla 9**, la anemia fue más prevalente en infantes, con un 75% de los casos, mostrando una disminución progresiva en las primeras edades y llegando al 29% en adultos. La trombocitopenia, la leucopenia y la neutropenia fueron los parámetros hematológicos que se presentaron en todos los grupos de edad. La leucopenia presentó porcentajes mayores del 50% en todos los grupos. La trombocitopenia presentó una tendencia al aumento de la frecuencia con el incremento de la edad, a excepción del grupo menor de un año, en el que el 100% presentó trombocitopenia. Otros parámetros hematológicos fueron la linfocitosis el cual fue más frecuente en los grupos de infantes, lactantes y preescolares con 75.0%, 41.7% y 40.0% respectivamente y la linfopenia fue más frecuente en los, escolares y adolescentes, con 39.3% y 36.7% respectivamente.

Tabla 9. Parámetros hematológicos por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó, 2020- 2022

Variable	Infante (<1 año)		Lactantes (1 a 2 años)		Preescolares (3 a 4 años)		Escolar (5 a 9 años)		Adolescentes (10 a 18 años)		Adultos (>18 años)	
	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Hemoglobina												
Anemia	3	75	4	33,3	3	20	13	21	14	22,2	9	29
Eritrocitosis							3	4,8	8	12,7	5	16,1
Hematocrito												
Anemia	2	50	2	16,7			15	24,2	16	25,4	7	22,6
Policitemia							9	14,5	9	14,3	5	16,1
Plaquetas												
Trombocitopenia	4	100	4	33,3	7	46,7	29	46,8	34	54	21	67,7
Trombocitosis					1	6,7	2	3,2	1	1,6		
Leucocitos												
Leucocitosis	1	25					6	9,7	1	1,6	1	3,2
Leucopenia	2	50	6	50	8	53,3	32	51,6	34	54	17	54,8
Neutrófilos												
Neutrofilia			3	25	4	26,7	25	41	22	34,9	15	50
Neutropenia	4	100	4	33,3	6	40	11	18	21	33,3	6	20
Linfocitos												
Linfocitosis	3	75	5	41,7	6	40	9	14,8	7	11,7	9	30
Linfopenia			1	8,3	3	20	24	39,3	22	36,7	9	30
Eosinófilos												
Eosinofilia	1	33,3	2	20	4	33,3	13	24,1	15	27,8	10	40
Bajo	2	66,7	4	40	2	16,7	23	42,6	23	42,6	6	24
Basófilos												
Bajo	1	50	1	11,1	1	10	13	27,1	7	14,3	3	15
Basofilia			5	55,6	4	40	20	41,7	22	44,9	10	50

Para la AST, una mayoría de lactantes (83,3%) y preescolares (85,7%) presentaron niveles moderadamente elevados, mientras que los niveles significativamente elevados fueron más comunes en adultos (43,8%). En cuanto al ALT, los niveles moderadamente elevados se observaron en un menor porcentaje en lactantes (16,7%) y se incrementaron en adolescentes (32,4%) y adultos (29,4%). La PCR mostró que la mayoría de los infantes (100%) presentaron niveles bajos, mientras que los adultos mostraron niveles más elevados.

Los niveles de VSG, LDH y CPK fueron poco evaluados en los pacientes de la cohorte. La bilirrubina total mostró que la mayoría de escolares y adolescentes presentaron niveles bajos, mientras que los niveles elevados fueron raros, encontrándose solo en un pequeño porcentaje de adultos. Finalmente, la bilirrubina directa elevada fue más prevalente en adultos (45,5%) (**Tabla 10**).

En cuanto a la creatinina, se encontraron niveles bajos en escolares y adolescentes, con un 4,2% y un 12,5% respectivamente, y un nivel moderadamente elevado en un 6,3% de los adultos. El BUN mostró niveles bajos en preescolares, escolares y adolescentes, con porcentajes que varían desde el 9,5% al 18,8%; el BUN elevado se observó en un 3,8% de los escolares y un 12,5% de los adultos (**Tabla 11**).

El TP lento se observó en un segmento de los pacientes en casi todos los grupos de edad, comenzando en lactantes con un 33,3% y extendiéndose hasta los adultos con un 12,5%. El TP rápido fue más prevalente en escolares, con un 55,6%, y en adultos con un 37,5%. El TTP prolongado se identificó en lactantes (33,3%), escolares (33,3%) y adolescentes (58,3%). Por otro lado, el TTP rápido se observó en un caso entre los escolares (11,1%) (**Tabla 12**).

Tabla 10. Enzimas hepáticas, marcadores de Inflamación y lesión tisular por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022

Variable	Infante (<1 año)		Lactantes (1 a 2 años)		Preescolares (3 a 4 años)		Escolar (5 a 9 años)		Adolescentes (10 a 18 años)		Adultos (>18 años)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AST												
Elevado Moderadamente	2	66,7	5	83,3	6	85,7	25	64,1	13	38,2	4	25,0
Elevado Significativamente	1	33,3	1	16,7	1	14,3	8	20,5	12	35,3	7	43,8
ALT												
Elevado Moderadamente			1	16,7			4	10,3	11	32,4	5	29,4
Elevado Significativamente							5	12,8	5	14,7	5	29,4
PCR												
Bajo	3	100,0	2	40,0	3	50,0	22	62,9	11	42,3	4	30,8
Elevado			1	20,0			4	11,4	4	15,4	1	7,7
Moderado					3	50,0	7	20,0	6	23,1	2	15,4
Muy Elevado			2	40,0			2	5,7	5	19,2	6	46,2
VSG												
Elevado							1	33,3	1	100,0		
LDH												
Elevado	2	100,0					2	100,0	2	50,0	2	66,7
CPK												
Bajo			1	33,3			3	13,0	1	6,3		
Elevado					1	33,3	2	8,7	3	18,8	2	40,0
Bilirrubina Total												
Bajo	1	100,0	1	50,0	4	100,0	18	81,8	6	37,5	2	18,2
Elevado											2	18,2
Bilirrubina Directa												
Elevado							1	4,5	5	31,3	5	45,5

Tabla 11. Función renal por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022

Variable	Infante (<1 año)		Lactantes (1 a 2 años)		Preescolares (3 a 4 años)		Escolar (5 a 9 años)		Adolescentes (10 a 18 años)		Adultos (>18 años)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Creatinina												
Bajo									1	4,2	2	12,5
Moderadamente Elevado											1	6,3
BUN												
Bajo					1	16,7	3	11,5	2	9,5	3	18,8
Elevado							1	3,8			2	12,5

Tabla 12. Indicadores de coagulación por grupos de edad de los pacientes con dengue en los municipios de Turbo y Apartadó. 2020- 2022

Variable	Infante (<1 año)		Lactantes (1 a 2 años)		Preescolares (3 a 4 años)		Escolar (5 a 9 años)		Adolescentes (10 a 18 años)		Adultos (>18 años)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TP												
Lento			1	33,3	1	33,3	1	11,1	2	16,7	1	12,5
Rápido			1	33,3	1	33,3	5	55,6	2	16,7	3	37,5
TTP												
Prolongado			1	33,3			3	33,3	7	58,3	3	42,9
Rápido					1	50	1	11,1				

6.3 Asociación de características clínicas y demográficas según dengue grave en la cohorte ampliada

A continuación, se presentan los resultados de la muestra ampliada, según las consideraciones metodológicas planteadas con anterioridad. Los detalles demográficos y clínicos de estos pacientes comparados por la gravedad de dengue se detallan en la **Tabla 13** **Error! Reference source not found.**. Se analizaron los datos de 233 pacientes para el modelo predictivo (192 provenientes de la cohorte 2020-2022). De ellos, 47 fueron clasificados como casos de dengue grave (28 hombres y 19 mujeres) y 186 como dengue no grave (105 hombres y 81 mujeres). La mediana de edad de estos pacientes fue de 10 años, con un rango intercuartílico de 11 años. Es destacable que una proporción mayor de pacientes con dengue grave residía en entornos urbanos (85,1%) y tenía al menos una comorbilidad (29,8%) en comparación con el grupo de pacientes no graves (valor de $p < 0,05$). En contraste, las infecciones secundarias eran predominantes en el grupo de pacientes no graves (89,2%) en comparación con el grupo de pacientes graves (72,1%).

Tabla 13. Comparativo entre las condiciones demográficas y clínicas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó.

Variable	Dengue grave		No grave		Valor p ^b
	n=47	%	n =186	%	
Sexo					
Masculino	28	59,6	105	56,5	0,829
Femenino	19	40,4	81	43,5	
Área					
Rural	7	14,9	81	43,5	<0,001
Urbano	40	85,1	105	56,5	
Tipo de seguridad social					
Contributivo o especial	33	70,2	104	55,9	0,104
Subsidiado	14	29,8	82	41,9	
Comorbilidad					
No	33	70,2	169	90,9	0,001
Si	14	29,8	17	9,1	
Tipo de infección*					
Primaria	12	27,9	20	10,8	0,012
Secundaria	31	72,1	166	89,2	
Serotipo**					
DENV-1	2	50,0	64	68,8	0,765

Variable	Dengue grave		No grave		Valor p ^b
	n=47	%	n =186	%	
DENV-2	2	50,0	29	31,2	
Coinfección					
No	40	85,1	149	80,1	0,579
Si	7	14,9	37	19,9	

^b Prueba Fisher

*Datos perdidos: 4

**Datos perdidos: 43

La **Tabla 14** enumera los síntomas y signos que mostraron una asociación significativa con la gravedad de la enfermedad (valor de $p < 0,05$). En el grupo de pacientes con dengue grave, se observaron síntomas de alerta como dolor abdominal y náuseas, cada uno superando el 80,0%. Además, la hepatomegalia (57,4%), la acumulación de líquido (51,1%) y la hematemesis (34,0%) Se observaron con frecuencia en los pacientes con dengue grave. En contraste, los pacientes no graves a menudo manifestaron síntomas genéricos como malestar general.

Tabla 14. Comparativo entre los signos y síntomas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó.

Variable	Dengue grave		No grave		Valor p ^b
	n=47	%	n=186	%	
Dolor retroorbital	8	17,0	88	47,3	<0,001
Dolor abdominal	40	85,1	121	65,1	0,013
Náusea/vómitos	39	83,0	109	58,6	0,003
Adinamia/fatiga	31	66,0	151	81,2	0,040
Mareo	8	17,0	71	38,2	0,010
Mialgias	25	53,2	154	82,8	<0,001
Artralgias	26	55,3	149	80,1	0,001
Exantema	8	17,0	100	53,8	<0,001
Prurito	5	10,6	92	49,5	<0,001
Ictericia	5	10,6	3	1,6	0,010
Edema extremidades	11	23,4	16	8,6	0,010
Acumulación de fluidos	24	51,1	14	7,5	<0,001
Ascitis	11	23,4	10	5,4	<0,001
Dificultad respiratoria	5	10,6	0	0,0	<0,001
Letargo/irritabilidad	16	34,0	5	2,7	<0,001
Convulsión	5	10,6	1	0,5	0,001
Hepatomegalia	27	57,4	15	8,1	<0,001
Esplenomegalia	8	17,0	4	2,2	<0,001
Hematemesis	16	34,0	4	2,2	<0,001

b: Fisher test.

El análisis de correspondencias múltiples (ACM) ajustado mostró que factores como la irritabilidad y el agrandamiento de órganos (por ejemplo, bazo, hígado) eran características diagnósticas de dengue grave. La ausencia de tales síntomas, junto con la falta de mareos y la presencia de brote, caracterizaba al grupo de pacientes no graves (**Figura 18**).

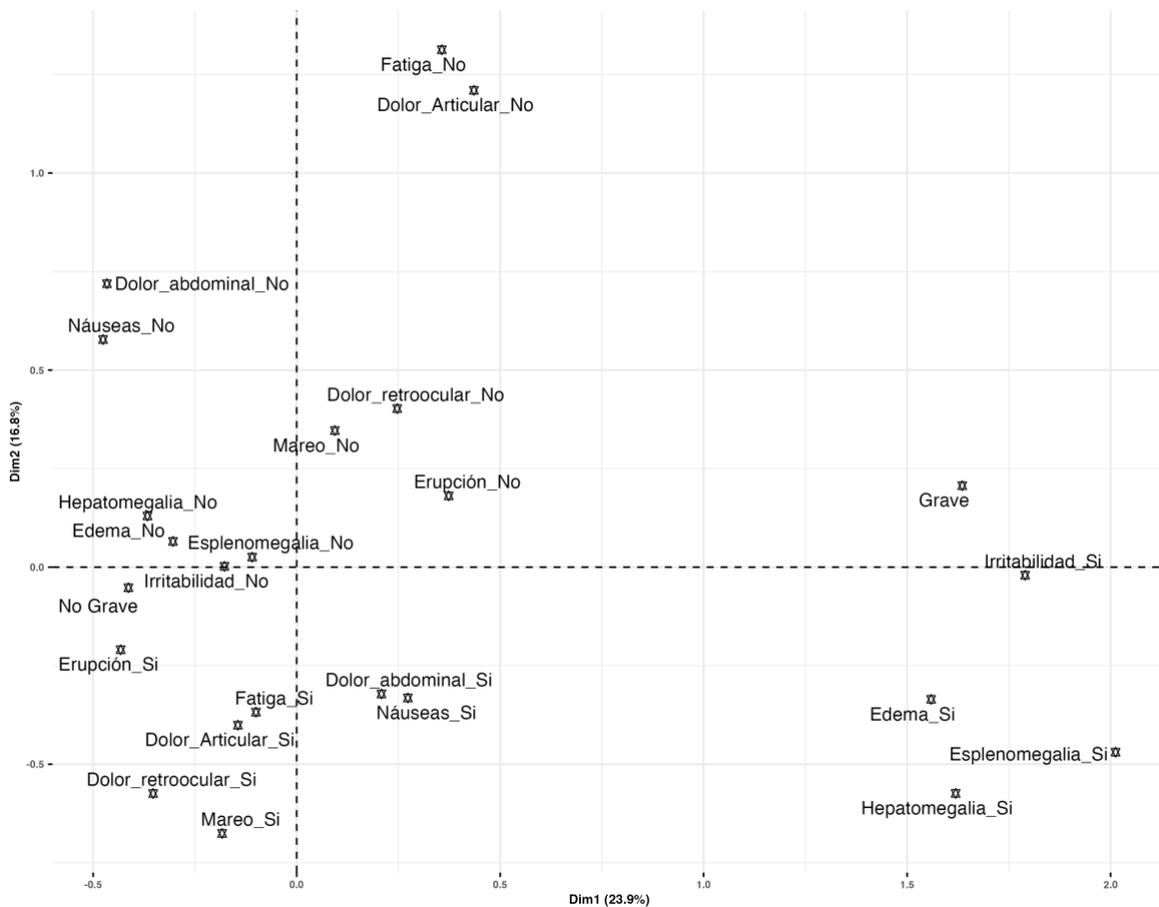


Figura 18. Perfil de Signos y Síntomas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó. Análisis de correspondencias Múltiples (ACM)

Con relación al análisis bivariado de las variables cuantitativas frente a la clasificación de enfermedad grave, los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Por ejemplo, variables como la Hemoglobina (Hb), Hematocrito (Hct), Plaquetas (Plt), Leucocitos (WBC), Neutrófilos (Neut), Linfocitos (Linf), Eosinófilos (Eos), Aspartato Aminotransferasa

(AST), Alanina Aminotransferasa (ALT), Proteína C Reactiva (PCR), Creatinina (Cr), Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN), y el Tiempo de Tromboplastina Parcial (aPTT) presentan diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos. Esto sugiere que estos parámetros pueden estar asociados con la gravedad del dengue (**Tabla 15**).

Tabla 15. Comparativo de las variables cuantitativas de los pacientes con dengue grave y no grave en los municipios de Turbo y Apartadó.

Variable	Dengue Grave		No Grave		Valor p^b
	Mín-Máx	Mediana (RIQ)	Mín-Máx	Mediana (RIQ)	
Edad	0.4 - 84.0	10.0 (16.0)	0.6 - 70.0	10.0 (9.0)	0.293
Presión Arterial Sistólica (PAS)	70.0 - 172.0	101.0 (14.5)	85.0 - 143.0	100.0 (15.0)	0.283
Presión Arterial Diastólica (PAD)	40.0 - 91.0	63.0 (11.0)	40.0 - 94.0	61.0 (10.0)	0.856
Presión Arterial Media (PAM)	50.0 - 140.0	80.0 (14.0)	56.3 - 109.0	74.7 (11.9)	0.050
Presión de Pulso	20.0 - 81.0	40.0 (13.0)	10.0 - 68.0	40.0 (5.0)	0.250
Frecuencia Cardíaca (FC)	68.0 - 140.0	105.0 (27.4)	50.0 - 151.0	98.0 (23.8)	0.160
Frecuencia Respiratoria (FR)	14.0 - 40.0	20.0 (4.8)	16.0 - 45.0	21.5 (4.0)	0.041
Saturación de Oxígeno (SatO2)	56.0 - 99.0	98.0 (2.0)	90.0 - 99.0	98.0 (1.0)	0.113
Hemoglobina (Hb)	7.9 - 18.6	13.1 (2.8)	5.1 - 19.4	12.4 (2.0)	0.032
Hematocrito (Hto)	23.9 - 63.1	40.5 (10.0)	15.3 - 57.6	37.3 (6.0)	0.025
Plaquetas (Plt)	7000.0 - 422000.0	60000.0 (778500.0)	5200.0 - 534000.0	147381.6 (122000.0)	0.000
Leucocitos (GB)	1600.0 - 23000.0	6414.0 (5645.0)	1437.0 - 45000.0	4425.0 (2862.5)	0.000
Neutrófilos (Neut)	13.0 - 95.2	56.0 (25.6)	8.6 - 92.0	50.0 (29.3)	0.008
Linfocitos (Linf)	0.3 - 77.0	31.2 (21.4)	3.9 - 81.2	36.1 (22.6)	0.009
Eosinófilos (Eos)	0.0 - 9.0	0.7 (0.9)	0.0 - 19.7	2.4 (4.1)	0.000
Basófilos	0.0 - 4.0	0.9 (1.0)	0.0 - 5.0	1.0 (0.6)	0.787
Aspartato Aminotransferasa (AST)	13.0 - 3000.0	133.1 (548.9)	15.3 - 469.6	94.6 (53.0)	0.000
Alanina Aminotransferasa (ALT)	11.0 - 3000.0	63.5 (194.0)	9.5 - 481.9	48.3 (36.4)	0.001
Proteína C Reactiva (PCR)	0.2 - 276.0	4.5 (11.1)	0.0 - 96.9	1.0 (3.3)	0.008
Creatinina (Cr)	0.3 - 9.6	0.7 (0.4)	0.2 - 2.6	0.5 (0.3)	0.000
Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN)	4.1 - 94.2	14.5 (18.0)	2.0 - 81.4	9.2 (3.3)	0.000
Tiempo de Protrombina (TP)	10.0 - 20.0	13.7 (5.2)	10.0 - 20.0	12.8 (3.3)	0.030
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa)	27.6 - 70.0	41.8 (16.2)	24.9 - 68.0	36.7 (4.5)	0.000

*Prueba U de Mann-Whitney

RIQ: Rango intercuartil

6.4 Desarrollo y validación del modelo predictivo en la cohorte ampliada

El modelo predictivo refinado se detalla en la **Tabla 16**. Los hallazgos destacan un mayor riesgo de dengue grave en pacientes que presentaron un recuento aumentado de leucocitos (RRa =1,78; IC del 95%, 1,05-3,00) y neutrófilos (RRa =2,88; IC del 95%, 1,51-5,50) y un puntaje elevado de la función hepática (RRa =3,80; IC del 95%, 1,38-10,44). Estos factores potencialmente aumentan el riesgo de dengue grave en un factor de 2 a 4. En contraste, un aumento en el recuento de plaquetas reduce el riesgo de dengue grave hasta en un 81% (RRa=0,19; IC del 95%, 0,08-0,45). También se observó que las infecciones primarias redujeron el riesgo en un 53% en comparación con las infecciones secundarias (RRa=0,47; IC del 95%, 0,29-0,75).

El ajuste del modelo se evaluó mediante la función de verosimilitud logarítmica y el pseudo R-cuadrado de McFadden. La log-likelihood alcanzó un valor de -50.129, lo que indica la aptitud del modelo para estimar las probabilidades observadas en los datos. Además, un pseudo R-cuadrado de 0.4598, aunque no directamente comparable con modelos de regresión lineal, sugiere que el modelo logístico proporciona una representación fiable de los factores asociados al dengue grave. Estos indicadores refuerzan la validez del modelo a pesar de la complejidad intrínseca de los datos y de la enfermedad estudiada.

En la fase de comprobación de supuestos inherentes al modelo de regresión logística, se confirmó la presunción de linealidad en los logit de probabilidad para cada variable independiente incluida. El análisis demostró una relación lineal consistente entre los predictores y el logit transformado de las probabilidades, lo que sustenta la adecuación de la inclusión de estas variables en el modelo. Además, la evaluación de multicolinealidad reveló que todos los predictores presentaron valores de factor de inflación de varianza (VIF) significativamente inferiores a 5, lo que indica una independencia suficiente entre ellos y descarta problemas de multicolinealidad. En particular, los valores de VIF oscilaron desde 1,002 para la constante hasta 1,398 para los neutrófilos, lo que refleja una interdependencia mínima entre las variables.

No se detectaron outliers significativos ni puntos de alta influencia que pudieran sesgar o distorsionar los resultados del modelo, como se observó en los análisis de residuos y la distancia de Cook. La prueba de Hosmer-Lemeshow, aplicada para evaluar la bondad del ajuste del modelo, indicó un buen ajuste con un valor p de 0,318. Este conjunto de evaluaciones refuerza la robustez del modelo predictivo y apoya la fiabilidad de los resultados obtenidos en la estimación del riesgo de dengue grave, incluso ante la complejidad de los datos analizados.

Tabla 16. Modelo predictivo multivariado de dengue grave en los pacientes de los municipios de Turbo y Apartadó.

Parámetros clínicos	Coficiente	EE	Valor p	RRa	IC 95%	
(Intercepto)	-2,782	0,526	<0,001			
Infección primaria*	-0,794	0,239	0,001	0,467	0,292	0,746
Plaquetas	-1,706	0,434	<0,001	0,191	0,082	0,446
Leucocitos	0,623	0,269	0,021	1,775	1,048	3,009
Eosinófilos	-1,305	0,657	0,047	0,283	0,078	1,026
Neutrófilos	1,181	0,330	0,000	2,879	1,506	5,503
AST (Prueba de función hepática)	1,526	0,515	0,003	3,802	1,384	10,441

EE: Error Estándar. RRa: Riesgo Relativo ajustado. IC: Intervalo de confianza. *Categoría de referencia: infección secundaria AST: Aspartato Aminotransferasa

El modelo predictivo que incorpora seis predictores fundamentales, diferenció de manera eficiente entre los casos de dengue grave y no grave, registrando un AUC de 0,91 (IC 95%, 0,85-0,96), como se muestra en la **Figura 19**.

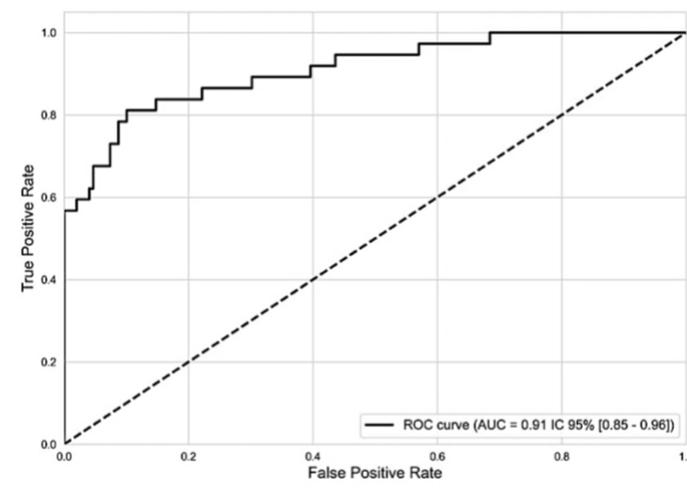


Figura 19. Desempeño del modelo predictivo de dengue grave y no grave en los pacientes de los municipios de Turbo y Apartadó. Área Bajo la Curva ROC.

El modelo demostró una precisión en el entrenamiento del 0,89, que marginalmente aumentó al 0,91 durante la fase de pruebas. Tales cifras favorables respaldan la calibración del modelo. En el entrenamiento del modelo, las métricas para los casos no graves - precisión, sensibilidad y puntaje F1 - consistentemente superaron el 90%. Para los casos de dengue grave, aunque la sensibilidad fue del 57%, la precisión alcanzó el 84%. A lo largo de la fase de pruebas, las métricas de rendimiento para los casos no graves se mantuvieron constantes, superando el 0,92, lo que evidencia una categorización de casos consistente. Específicamente, las métricas para los casos de dengue grave en la muestra de prueba, que incluyen precisión, sensibilidad y puntaje F1, se ubicaron en 88,0%, 70,0% y 78,0%, respectivamente (**Tabla 17**).

Tabla 17. Indicadores de ajuste del modelo predictivo del dengue grave y no grave en los pacientes de los municipios de Turbo y Apartadó.

Métricas de predicción	Muestra de entrenamiento*		Muestra de prueba**	
	No grave	Dengue grave	No grave	Dengue grave
Precisión	0,90	0,84	0,92	0,88
Sensibilidad	0,97	0,57	0,97	0,70
F1-Score	0,94	0,68	0,95	0,78
Support	149	37	37	10

*: Métricas de la muestra de entrenamiento. Precisión: 0,89; F1-Score Macro: 0,81; F1-Score ponderado:0,88

** : Métricas de la muestra de prueba. Precisión: 0,91; F1-Score Macro: 0,86; F1-Score ponderado:0,91

7 Discusión

En este estudio se observó que la incidencia acumulada de dengue grave fue del 3,1% (6 de 192) durante todo el seguimiento en la cohorte, con mayor presencia en la niñez y adolescencia, abarcando el 67,0% de los casos en el estudio. El contexto de la enfermedad en Colombia indica para el 2022 un reporte de 67031 casos, siendo el 1,9 % casos graves; mientras, para Antioquia, el 2,5% de los casos fueron graves (51/2058) (190). Esto probablemente como consecuencia de la disminución de la pandemia por COVID-19. Tomando como referencia los resultados de la cohorte inicial, el 3,0% de los pacientes presentaron dengue grave, con mayor presencia en escolares (4,7%), preescolares (6,3%) e infantes (25,0%).

En la cohorte, se observaron diferencias en la presentación clínica y gravedad de la infección entre diferentes grupos de edad. Entre la población más joven (escolares,

prescolares, lactantes e infantes) fueron comunes las manifestaciones cutáneas y algunos signos respiratorios y gastrointestinales; en estos grupos también se presentó mayor prevalencia de hipotensión y taquicardia. Entre los mayores de 18, se observó alto reporte de síntomas generales. Entre los infantes se observaron las frecuencias más altas de anemia, trombocitopenia y neutropenia; mientras que en los adultos fue frecuente la eritrocitosis, trombocitopenia, leucopenia, Eosinofilia, hipertensión. Los adultos evidenciaron los niveles más elevados de AST, ALT, CPK, bilirrubina, creatinina. Y BUN. Entre escolares, preescolares y lactantes, el TP y TTP fue alto. Finalmente, el modelo predictivo multivariable identificó factores significativos en la gravedad de la infección, incluyendo las infecciones primarias, junto con los niveles de plaquetas, leucocitos, neutrófilos y AST.

La incidencia del dengue en menores de 15 años ha aumentado significativamente en las Américas, especialmente en México, Honduras y Colombia, con tasas de seroprevalencia en ascenso, indicando un creciente impacto de la enfermedad entre infantes, lactantes, preescolares, escolares, y en varios lugares en adolescentes (99, 131-133, 187, 191, 192). Brasil también ha experimentado altas tasas de hospitalización entre los niños de 0 a 9 años durante las epidemias de 2007, 2008 y 2010 (132). En 2023, Perú reportó cerca de 46.000 casos de dengue, incluyendo numerosas muertes infantiles, mientras que Puerto Rico reveló tasas de seroprevalencia del 9% en niños menores de 5 años y del 44% en escolares y adolescentes de 9 a 16 años (187, 193). Nuestro estudio, realizado durante el período 2020-2022, identificó 192 casos de dengue en Antioquia, coincidiendo con la pandemia de COVID-19, lo que podría haber complicado la diferenciación entre ambas enfermedades debido a la superposición de síntomas respiratorios, contribuyendo a la sub-notificación (194).

El aumento de casos de dengue en infantes, lactantes, preescolares y escolares en la región podría estar relacionado con la presencia de nuevos genotipos de dengue, con los cuatro serotipos circulando en lugar de uno o dos (132, 195). Por ejemplo, la aparición del linaje II del DENV-2 del sudeste asiático en Brasil y el genotipo cosmopolitano en Perú y Brasil coincide con un aumento en hospitalizaciones pediátricas, similar a lo observado en Asia (39, 132, 195, 196). Además, factores

como el incremento de lluvias y el cambio climático pueden aumentar el riesgo de dengue en regiones tropicales globalmente (93, 197).

Un análisis multivariado revela diferencias claras en los síntomas del dengue entre adultos y personas menores: los adultos suelen presentar mialgias, dolor ocular, náuseas y dolor articular, mientras que los niños tienden a experimentar vómitos y erupciones cutáneas (99). En menores de dos años (lactantes e infantes) suele reportarse como signos comunes somnolencia, diarrea y sarpullido; mientras los vómitos y dolor abdominal ocurren con frecuencia en preescolares y escolares (99, 198). Estas variaciones podrían explicarse por el reciente aumento en los síntomas del dengue en menores de 15 años, llevando a un incremento en diagnósticos médicos en este grupo demográfico, en contraste con tendencias anteriores (170, 191). La presentación clínica única en menores resalta cómo sus respuestas al dengue, especialmente en formas sintomáticas, difieren de las de los adultos, posiblemente debido a su falta de inmunidad a varios serotipos del dengue, haciéndolos más susceptibles (187). Estas observaciones, particularmente las diferencias en síntomas entre menores de 18 años y adultos, podrían ofrecer una visión más clara sobre las respuestas específicas por edad al dengue.

En nuestro estudio, las manifestaciones cutáneas y gastrointestinales, la hipotensión, la trombocitopenia, anemia y linfocitosis caracterizaron a los niños menores (infantes, lactantes y preescolares). En este estudio, la fiebre fue particularmente común en el 100% de infantes, lactantes, preescolares y escolares, reflejando hallazgos de múltiples estudios en población pediátrica e infantil (170, 186, 187). Algunos síntomas gastrointestinales comúnmente reportados en menores con dengue (187). Al respecto, este estudio reflejó entre escolares y preescolares una frecuencia alta de vómito, náuseas y diarrea; y entre adolescentes un reporte alto de dolor abdominal (72,0%). Un estudio argentino de 2023 encontró dolores de cabeza en el 75% de los pacientes de 1 a 15 años, con el 45% reportando también brote y dolor abdominal(186).

Los síntomas distintivos en la población menor son clave para detectar dengue grave, que está aumentando en los grupos demográficos más jóvenes (170). Un

estudio colombiano de 2022 halló una incidencia del 45,1% de dengue grave en preescolares y escolares de 4 a 9 años. A nivel global, los sujetos mayores en nuestra investigación presentaron síntomas más leves. El brote de dengue en Bangladesh en 2019 mostró que los adultos experimentaban más problemas gastrointestinales y de extravasación de plasma, a diferencia de las tendencias hemorrágicas de brotes anteriores (199). Informes de América Latina indican que la fiebre, las mialgias, el dolor abdominal intenso y los vómitos son comunes en casos pediátricos de dengue, junto con una disminución en los niveles de plaquetas (170, 186). Este estudio el conteo de plaquetas reflejó trombocitopenia en el 100% de los infantes y en el 54% de los adolescentes. Nuestros hallazgos subrayan la necesidad crítica de una evaluación clínica rápida debido a la asociación con el dengue grave en menores de 18 años (89, 186, 200).

Un estudio de 2023 en Puerto Rico evaluó la precisión diagnóstica en 985 casos de dengue utilizando las pautas de la OPS, enfocándose en los efectos relacionados con la edad (201). Reveló que los niños menores de cinco años eran más propensos a tener brote y petequias, mientras que los adultos sufrían más comúnmente de dolores musculares y dolores de cabeza. Para mejorar la especificidad del diagnóstico, se recomendó requerir al menos dos síntomas entre vómitos, petequias, brote o leucopenia (especificidad 68%, sensibilidad 71%), o utilizar criterios de la OPS con pruebas adicionales de niveles de AST, recuento de plaquetas, prurito y ausencia de tos (especificidad 51%, sensibilidad 82%) (201). Estos criterios coinciden con nuestros hallazgos para menores de 18 años, especialmente en preescolares y escolares; aunque, la leucopenia en este caso fue más prevalente en adolescentes y adultos.

A nivel internacional, los síntomas comunes en menores de 18 años incluyen fiebre, dolores en el cuerpo, dolores de cabeza y brote, acompañados de aumento del hematocrito, leucopenia y trombocitopenia (202, 203). En la India, el dengue en menores de 12 años típicamente involucra disminución de la presión del pulso, sangrado de las mucosas y pérdida de líquidos (204). La fiebre, el dolor de cabeza, el dolor muscular, las náuseas y los vómitos son frecuentes en diferentes regiones y edades, con trombocitopenia, anemia y leucopenia como hallazgos sanguíneos

estándar (205, 206). En este estudio, los síntomas generales y leucopenia fueron comunes en los adultos, mientras que los gastrointestinales y anemia en menores de 18 años; la trombocitopenia fue alta en infantes, adolescentes y adultos. Niveles elevados de hematocrito (>20% respecto al valor basal) y recuentos bajos de plaquetas (<50,000/mm³) se han señalado como indicadores de dengue grave (207). Una revisión vinculó el dengue grave en adultos a comorbilidades, reinfecciones y recuentos iniciales más bajos de plaquetas (39). Corroborando esto, metaanálisis previos han deducido que cambios rápidos en el recuento de plaquetas y los niveles de AST dentro de las primeras 72 horas después del inicio de la fiebre pueden prever casos graves (159). Sin embargo, también se ha observado un número significativo de lactantes con disminución de plaquetas y daño orgánico grave en casos de dengue grave (170), cabe destacar que el 100% de los lactantes en este estudio presentó trombocitopenia. Esto resalta la importancia del recuento de plaquetas como un indicador crucial en menores y sugiere la necesidad de una vigilancia cuidadosa y un diagnóstico temprano para manejar eficazmente el dengue en esta población vulnerable.

La detección temprana del dengue es crucial en los municipios estudiados, donde a menudo se confunde con otras enfermedades febriles, llevando a un manejo inadecuado. En Asia, las enfermedades febriles indiferenciadas han resultado en tasas de mortalidad por dengue cercanas al 25% (208). De manera similar, en el Caribe, el dengue, chikungunya y Zika han contribuido significativamente a la morbilidad y mortalidad (209). El diagnóstico se complica por las similitudes clínicas y la limitada disponibilidad y alto costo de pruebas confirmatorias (208). Además, un diagnóstico temprano y manejo adecuado de casos sospechosos pueden prevenir el uso de tratamientos inapropiados, como antibióticos, que podrían resultar en graves consecuencias o fallecimientos (210).

Teniendo en cuenta los resultados de la cohorte ampliada, este estudio encontró que los pacientes con dengue grave a menudo presentaban síntomas como irritabilidad, acumulación de líquidos, dolor abdominal, hepatomegalia, hematemesis y agrandamiento de órganos como el bazo y el hígado. En contraste, los pacientes con formas no graves del dengue típicamente carecían de estos

síntomas específicos, pero presentaban brote y otras manifestaciones más leves. El modelo predictivo multivariable para dengue grave identificó las infecciones primarias y los niveles de plaquetas, leucocitos, neutrófilos y AST como predictores significativos.

La gravedad del dengue ha aumentado, especialmente en América Latina, con incrementos significativos en países como Colombia, Perú y Brasil (133, 211). Solo en 2019, varios países de América Latina reportaron más de tres millones de casos de dengue (212). Este incremento en la incidencia y la evolución del panorama epidemiológico (99, 131, 170), junto con manifestaciones graves cada vez más frecuentes, exigen una infraestructura hospitalaria mejorada (213). Este estudio propone un modelo para mejorar el triage de pacientes y la asignación de recursos en contextos donde los estudios sobre el tema son limitados, como se evidencia en revisiones recientes (159).

Nuestra investigación resalta la importancia de neutrófilos, leucocitos, plaquetas y AST como marcadores clave para el diagnóstico de dengue grave durante la fase febril. Con un AUC de 0,91, la precisión predictiva del modelo es notablemente alta. Los indicadores clave para la detección temprana de la enfermedad incluyen estos marcadores y se extienden al hematocrito, recuento de glóbulos blancos y edad. La detección temprana puede mitigar la gravedad de la enfermedad y la mortalidad asociada (95). En población pediátrica, las manifestaciones clínicas van desde taquicardia y dificultad respiratoria hasta síntomas como fuga de plasma y alteración de la conciencia. Además, marcadores de laboratorio como hipoalbuminemia, hipoproteinemia y leucocitosis son particularmente relevantes para este grupo de edad (204, 214). Estas presentaciones clínicas únicas pueden atribuirse a las respuestas inmunológicas específicas y las etapas de desarrollo en los niños. Es notable que el estudio no identificó la edad como un determinante de dengue grave, posiblemente debido a la composición única de la muestra. Una limitación es el enfoque exclusivo en casos de dengue grave de 2018 a 2019, lo que impide la comparación con variables sociodemográficas o matices en la atención clínica.

La importancia de los predictores hemodinámicos en el modelo subraya la necesidad de considerar elementos que puedan influir en la estabilidad hematológica y cardiovascular de pacientes con dengue. Mantener la función cardíaca es crucial para el equilibrio hemodinámico, y estudios previos han confirmado complicaciones cardíacas relacionadas con el dengue (96, 215, 216). Investigaciones recientes sugieren que los neutrófilos, en particular la mieloperoxidasa (MPO), podrían estar implicados en estos eventos cardíacos (216). Nuestros resultados están en línea con esta hipótesis, mostrando un aumento significativo en el recuento de neutrófilos en casos de dengue grave.

Un metaanálisis de 2021 involucrando 122 estudios señaló que un alto recuento de plaquetas es un mecanismo de protección contra la gravedad del dengue (96). Este hallazgo coincide con las observaciones de este estudio y se alinea con las señales de alarma de la OMS (89). Además, el recuento de leucocitos ha emergido como un determinante importante. En el presente estudio, un recuento elevado de leucocitos fue identificado como un indicador de gravedad de la enfermedad (RRa: 1,78). Este marcador es invaluable no solo para diferenciar entre infecciones bacterianas y virales, sino también para distinguir entre el dengue grave y no grave. De forma pertinente, algunos estudios han identificado linfocitos atípicos y plaquetas inmaduras como signos reveladores de dengue grave (182).

Nuestros hallazgos enfatizan la importancia de biomarcadores en suero, especialmente la Aspartato Aminotransferasa (AST) y la Alanina Aminotransferasa (ALT). Estos marcadores mostraron una capacidad predictiva pronunciada para el dengue grave en pacientes menores de 18 años, aunque su poder predictivo disminuyó en la población adulta (96, 179). Metaanálisis previos sugieren que cambios rápidos en el recuento de plaquetas y los niveles de AST durante las primeras 72 horas post-inicio de la fiebre pueden predecir casos graves de dengue (159). En nuestra cohorte, la AST se destacó como un factor de riesgo significativo (RRa: 3,80), reforzando la necesidad de monitorear estos marcadores durante la fase febril (96). Varios estudios también han resaltado el valor pronóstico de la relación AST/ALT, la albúmina en suero y los niveles de bilirrubina para el dengue grave, con relaciones elevadas de AST/ALT asociadas a riesgos de mortalidad

temprana (217), subrayando que la disfunción hepática es una característica fundamental en episodios graves de dengue (182).

Interesantemente, el análisis mostró que una infección primaria de DENV (RRa=0,47) actúa como protección contra las infecciones secundarias. Una infección primaria desencadena una respuesta potente de anticuerpos, pero esta defensa es en gran medida serotipo-específica. Una exposición subsiguiente a un serotipo diferente puede desencadenar la Amplificación Dependiente de Anticuerpos (ADE), donde los anticuerpos no neutralizantes de la infección primaria facilitan inadvertidamente la entrada del virus en las células del huésped durante una infección secundaria con un serotipo diferente, amplificando potencialmente la gravedad de la enfermedad (102). Modelos anteriores han resaltado el antígeno NS1, género y edad como predictores claves, con concentraciones de IgG e IgM ligeramente elevadas en relación con la gravedad de la enfermedad (97). Algunas investigaciones sugieren que la triple positividad (NS1, IgM, IgG) podría indicar formas graves de dengue (182) y la etiqueta de infección secundaria ha sido vinculada repetidamente a mayor gravedad en varios estudios (96, 182).

Los estudios pronósticos en el dengue aún están en sus etapas iniciales, varios carecen de técnicas estadísticas robustas para evaluar con precisión la sensibilidad y especificidad de los indicadores propuestos (95, 159, 182). Nuestra investigación se destaca por presentar un avance significativo con un modelo que cuenta con una excelente precisión y un equilibrio entre sensibilidad y especificidad en los grupos de gravedad (dengue grave vs. no grave) durante las fases de entrenamiento y validación. La rigurosa metodología analítica y la precisa calibración empleadas son fundamentales en este estudio. A pesar de la naturaleza incipiente de esta investigación en América Latina y específicamente en Colombia (95), este estudio es uno de los más contemporáneos y metodológicamente sólidos en la construcción de predictores para la gravedad del dengue.

8 Limitaciones

Este estudio aporta datos valiosos sobre las características clínicas y hematológicas de los pacientes con dengue, contribuyendo al perfilamiento de grupos clave y

mejorando la identificación presuntiva del dengue en la atención médica clínica y primaria. Entre sus fortalezas se destaca la construcción de una cohorte única durante 3 años, con diagnósticos confirmados y seguimientos realizados hasta la resolución de la enfermedad, incluso en el contexto de la pandemia de COVID-19.

No obstante, el estudio presenta varias limitaciones que deben ser reconocidas:

Los datos se basaron en información de línea base, sin considerar la variabilidad de los factores de riesgo a lo largo del tiempo.

Los pacientes fueron seleccionados de una zona geográfica específica de Colombia, lo que podría limitar la generalización de los resultados.

Se enfocó en pacientes hospitalizados o identificados a través de la vigilancia comunitaria, excluyendo posiblemente casos no hospitalizados.

La inclusión de pacientes se basó en la presencia de fiebre y al menos dos síntomas relacionados, pero la coexistencia de otras enfermedades febriles en la región complicó la aplicación de este criterio.

Existió una falta de información detallada sobre comorbilidades y algunos datos de laboratorio.

Se observó una pérdida significativa de datos en el hemograma completo, lo que limitó la profundidad de los análisis.

Aunque se detectaron diferencias en las pruebas de laboratorio entre niños y adultos, se requiere investigación adicional para comprender mejor la relación de estos hallazgos con la progresión de la enfermedad.

Además, el estudio enfrentó desafíos relacionados con el surgimiento de la pandemia de COVID-19, como la posible sub-notificación de casos de dengue debido a la superposición sintomática con COVID-19 y la reducción en la búsqueda de atención médica por temor a la exposición al virus. A pesar de estos desafíos, la inclusión de datos de 2018 y 2019 aporta un equilibrio importante para el desarrollo del modelo predictivo.

En resumen, este estudio representa un avance importante en la investigación del dengue, proporcionando información esencial para futuras investigaciones y prácticas clínicas, aunque sus limitaciones deben ser consideradas en la interpretación y aplicación de sus hallazgos.

9 Conclusiones

Comprender y reconocer los cambios clínicos y de laboratorio que ocurren durante el dengue puede contribuir significativamente a diseñar un enfoque más efectivo, con el objetivo de reducir la incidencia de manifestaciones clínicas graves en niños. Los síntomas dermatológicos y clínicos, como brote y prurito, junto con indicadores como hipotensión, fueron especialmente frecuentes en menores. Por otro lado, las personas mayores a menudo presentaron una gama más amplia de signos y síntomas generales y clínicos, incluyendo dolor de cabeza, dolor retroorbitario, dolor de espalda, mareos, escalofríos, hematuria, taquipnea, así como alteraciones en los valores de hematocrito, hemoglobina y basófilos. Estos hallazgos son cruciales para la atención médica primaria y los profesionales de la salud, no solo para identificar casos distintivos de dengue en niños y adultos, sino también para diferenciar esta enfermedad de otros brotes febriles.

Nuestro estudio propone la integración del monitoreo de AST junto con las señales de advertencia establecidas en la guía de la OMS de 2009, como neutrófilos, plaquetas y leucocitos, para mejorar la predicción de riesgos de dengue grave. Una comprensión más detallada del serotipo viral y de la historia inmunológica del paciente, distinguiendo entre infecciones primarias y secundarias, podría refinar aún más estas evaluaciones de riesgo. Este modelo, proporciona a los profesionales de la salud una herramienta para evaluar y priorizar rápidamente los riesgos de dengue grave, particularmente durante brotes.

10 Recomendaciones

Implementación de herramientas predictivas: Se recomienda la adopción de modelos predictivos en los sistemas de salud locales y regionales. Estos modelos, podría ser utilizados para la identificación temprana de pacientes con riesgo de

desarrollar dengue grave, permitiendo una intervención precoz y potencialmente reduciendo la morbilidad y mortalidad asociadas a esta enfermedad.

Capacitación de profesionales de la salud: Es crucial la capacitación continua de médicos, enfermeras y personal de salud en la identificación de signos y síntomas del dengue, especialmente en niños. Esto incluye el reconocimiento de síntomas específicos, así como la interpretación adecuada de indicadores hematológicos para una diferenciación eficaz del dengue de otras enfermedades febriles. Es de vital importancia entender las implicaciones que pueden tener las opciones farmacológicas sobre la evolución de la enfermedad.

Expansión geográfica de la investigación: Para superar las limitaciones de generalización de los resultados, se sugiere realizar estudios similares en otras regiones de Colombia y América Latina. Esto permitirá comparar las presentaciones clínicas del dengue y ajustar el modelo predictivo a diversas poblaciones y contextos epidemiológicos.

Inclusión de variables de tiempo y comorbilidades: futuras investigaciones deben contemplar la variabilidad temporal de los factores de riesgo y la inclusión de datos detallados sobre comorbilidades. Esto enriquecerá el análisis y permitirá ajustar las estrategias de prevención y tratamiento a las necesidades específicas de cada paciente.

Promoción de la vigilancia activa y la educación comunitaria: es fundamental fortalecer los sistemas de vigilancia activa y promover la educación comunitaria sobre el dengue. Informar a la población sobre las medidas de prevención, los signos de alarma y la importancia de buscar atención médica temprana puede contribuir significativamente a reducir la incidencia y gravedad de la enfermedad.

Integración de tecnologías de la información: se recomienda la utilización de tecnologías de la información para mejorar la recopilación y análisis de datos clínicos y de laboratorio. Esto podría ayudar a superar las limitaciones relacionadas con la pérdida de datos y facilitar el seguimiento en tiempo real de los brotes de dengue.

Evaluación continua del modelo predictivo: El modelo predictivo debe ser sometido a evaluaciones periódicas para validar su eficacia y precisión en diferentes contextos y momentos. La adaptación del modelo a los cambios en las características epidemiológicas del dengue asegurará su relevancia y utilidad a largo plazo.

Estas recomendaciones buscan no solo abordar las limitaciones identificadas en el estudio sino también maximizar el impacto de sus hallazgos en la prevención y manejo del dengue, con el fin último de mejorar la salud pública y reducir la carga de esta enfermedad en comunidades vulnerables.

11 Referencias bibliográficas

1. Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
2. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012;366(15):1423-32.
3. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. Viruses. 2020;12(8):829.
4. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. The Lancet Infectious diseases. 2016;16(8):935-41.
5. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Infectious diseases. 2016;16(6):712-23.
6. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 2003;3(1):19-28.
7. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue 2019 [updated 11 de noviembre de 2019. Available from:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=50965-11-de-noviembre-de-2019-dengue-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=es.
8. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento dengue, Colombia, 2019 Colombia2020 [Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DENGUE_2019.pdf.
9. Antioquia DSS. Mortalidad Enfermedades transmitidas por Vectores por subregión/municipio 2005-2018 Colombia2020 [Available from: <https://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/mortalidad/item/83-mortalidad-enfermedades-transmitidas-por-vectores-por-subregion-municipio-2005-2018>.
10. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento - Dengue - Colombia 2023. 2023 [Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiOTIxMzE4MGltNjg4MzUyLWwMzctODhIOVFjNzMyZmViliwidCI6ImE2MmQ2YzdiLTlmNTktNDQ2OS05MzU5LTm1MzcxNDc1OTRiYiIsImMiOiR9>.
11. Organización Panamericana de la Salud. Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas 2010 [Available from: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf>.
12. Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. The Lancet Infectious diseases. 2006;6(5):297-302.
13. Halstead SB, O'Rourke EJ. Antibody-enhanced dengue virus infection in primate leukocytes. Nature. 1977;265(5596):739-41.
14. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. Segunda ed. Washington, DC: OPS; 2016.
15. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. F1000Res. 2019;8(1279).
16. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. Archives of virology. 2013;158(7):1445-59.

17. Grange L, Simon-Loriere E, Sakuntabhai A, Gresh L, Paul R, Harris E. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infections. *Frontiers in immunology*. 2014;5:280.
18. Thai KT, Phuong HL, Thanh Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Van Nam N, et al. Clinical, epidemiological and virological features of Dengue virus infections in Vietnamese patients presenting to primary care facilities with acute undifferentiated fever. *The Journal of infection*. 2010;60(3):229-37.
19. Gordon A, Kuan G, Mercado JC, Gresh L, Avilés W, Balmaseda A, et al. The Nicaraguan pediatric dengue cohort study: incidence of inapparent and symptomatic dengue virus infections, 2004-2010. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(9):e2462.
20. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *American journal of epidemiology*. 1984;120(5):653-69.
21. Hubert B, Halstead SB. Dengue 1 virus and dengue hemorrhagic fever, French Polynesia, 2001. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(8):1265-70.
22. Bhoomiboonchoo P, Nisalak A, Chansatiporn N, Yoon IK, Kalayanaroj S, Thipayamongkolgul M, et al. Sequential dengue virus infections detected in active and passive surveillance programs in Thailand, 1994-2010. *BMC public health*. 2015;15:250.
23. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Vazquez S, Halstead SB. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11(4):223-7.
24. Trung DT, Thao le TT, Dung NM, Ngoc TV, Hien TT, Chau NV, et al. Clinical features of dengue in a large Vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(6):e1679.
25. Xavier-Carvalho C, Cardoso CC, de Souza Kehdy F, Pacheco AG, Moraes MO. Host genetics and dengue fever. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2017;56:99-110.
26. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russell K, Sun W, et al. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;65(3):180-3.
27. Khor CC, Chau TN, Pang J, Davila S, Long HT, Ong RT, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. *Nature genetics*. 2011;43(11):1139-41.
28. Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, et al. Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. *Archives of virology*. 2015;160(7):1687-92.
29. Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, et al. Association of BAK1 single nucleotide polymorphism with a risk for dengue hemorrhagic fever. *BMC medical genetics*. 2016;17(1):43.
30. Wang TT, Sewatanon J, Memoli MJ, Wrammert J, Bournazos S, Bhaumik SK, et al. IgG antibodies to dengue enhanced for FcγRIIIA binding determine disease severity. *Science (New York, NY)*. 2017;355(6323):395-8.
31. Alagarasu K, Memane RS, Shah PS. Polymorphisms in the retinoic acid-1 like-receptor family of genes and their association with clinical outcome of dengue virus infection. *Archives of virology*. 2015;160(6):1555-60.
32. Santos AC, de Moura EL, Ferreira JM, Santos BR, Alves VM, de Farias KF, et al. Meta-Analysis of the Relationship between TNF-alpha (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Dengue. *Immunological investigations*. 2017;46(2):201-20.

33. Sharma S, Singh SK, Kakkar K, Nyari N, Singh D, Dhole TN, et al. Association of ICAM-1 K469E polymorphism with dengue infection in North Indian population. *Microbial pathogenesis*. 2016;96:80-4.
34. Aung KL, Thanachartwet V, Desakorn V, Chamnanchanunt S, Sahassananda D, Chierakul W, et al. Factors associated with severe clinical manifestation of dengue among adults in Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2013;44(4):602-12.
35. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatr*. 2011;57(6):451-6.
36. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(9):e2412.
37. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Risk factors for shock in children with dengue fever. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2015;19(11):661-4.
38. Thanachartwet V, Oer-Areemitr N, Chamnanchanunt S, Sahassananda D, Jittmittraphap A, Suwannakudt P, et al. Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):420.
39. Wakimoto MD, Camacho LA, Guaraldo L, Damasceno LS, Brasil P. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(12):1441-56.
40. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, Hung NT, Thuy TT, Lien le B, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;84(1):127-34.
41. Figueiredo MA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JW, Costa MC, Morato V, et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(6):e699.
42. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(5):e1641.
43. Reyes M, Mercado JC, Standish K, Matute JC, Ortega O, Moraga B, et al. Index cluster study of dengue virus infection in Nicaragua. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(3):683-9.
44. Silva MD, Branco MD, Aquino JJ, Queiroz RC, Bani E, Moreira EP, et al. Spatial-temporal analysis of dengue deaths: identifying social vulnerabilities. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017;50(1):104-9.
45. Mercado-Reyes M, Acosta-Reyes J, Navarro-Lechuga E, Corchuelo S, Rico A, Parra E, et al. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e77.
46. Selck FW, Adalja AA, Boddie CR. An estimate of the global health care and lost productivity costs of dengue. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY)*. 2014;14(11):824-6.
47. Minsalud. Lineamiento táctico y operativo de la estrategia de gestión integrada para las enfermedades transmitidas por vectores (EGI-ETV) a nivel territorial Bogotá2017 [Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/bibliotecadigital/RIDE/VS/PP/PAI/Lineamiento-Tatico-operativo-egi-Etv.pdf>].

48. Minsalud. Plan Nacional de Desarrollo, 2022-2026 [Available from: <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/portalDNP/PND-2023/2023-05-04-bases-plan-nacional-de-inversiones-2022-2026.pdf>].
49. Salles TS, da Encarnacao Sa-Guimaraes T, de Alvarenga ESL, Guimaraes-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):264.
50. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol*. 2021;78(1):17-32.
51. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
52. WHO. Global Strategy for Dengue Prevention and Control, 2012–2020. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012.
53. Munoz Mde L, Limon-Camacho G, Tovar R, Diaz-Badillo A, Mendoza-Hernandez G, Black WCt. Proteomic identification of dengue virus binding proteins in *Aedes aegypti* mosquitoes and *Aedes albopictus* cells. *Biomed Res Int*. 2013;2013:875958.
54. Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

55. Huang C, Tsai Y, Wang S, Wang W, Chen Y. Dengue vaccine: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(12):1495-502.
56. Katzelnick LC, Coloma J, Harris E. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):e88-e100.
57. Back AT, Lundkvist A. Dengue viruses - an overview. *Infect Ecol Epidemiol*. 2013;3.
58. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*. 2002;108(5):717-25.
59. Duong V, Simmons C, Gavotte L, Viari A, Ong S, Chantha N, et al. Genetic diversity and lineage dynamic of dengue virus serotype 1 (DENV-1) in Cambodia. *Infect Genet Evol*. 2013;15:59-68.
60. Perera R, Kuhn RJ. Structural proteomics of dengue virus. *Current opinion in microbiology*. 2008;11(4):369-77.
61. Byk LA, Gamarnik AV. Properties and Functions of the Dengue Virus Capsid Protein. *Annual review of virology*. 2016;3(1):263-81.
62. Dwivedi VD, Tripathi IP, Tripathi RC, Bharadwaj S, Mishra SK. Genomics, proteomics and evolution of dengue virus. *Briefings in functional genomics*. 2017;16(4):217-27.
63. Zhang H, Li W, Wang J, Peng H, Che X, Chen X, et al. NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;26:57-66.
64. Twiddy SS, Holmes EC, Rambaut A. Inferring the rate and time-scale of dengue virus evolution. *Molecular biology and evolution*. 2003;20(1):122-9.
65. Chen R, Vasilakis N. Dengue--quo tu et quo vadis? *Viruses*. 2011;3(9):1562-608.
66. Leandro AS, Ayala MJC, Lopes RD, Martins CA, Maciel-de-Freitas R, Villela DAM. Entomo-Virological *Aedes aegypti* Surveillance Applied for Prediction of Dengue Transmission: A Spatio-Temporal Modeling Study. *Pathogens*. 2022;12(1).
67. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1423-32.

68. Chen LH, Wilson ME. Update on non-vector transmission of dengue: relevant studies with Zika and other flaviviruses. *Tropical diseases, travel medicine and vaccines*. 2016;2:15.
69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ciclos de la vida de los mosquitos de la especie *Aedes*: U.S Department of Health and Human Services; 2022 [Available from: https://www.cdc.gov/mosquitoes/pdfs/AedesLifeCycle_ESP-P.pdf.
70. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue: OPS; 2023 [Available from: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>.
71. Lounibos LP. Ecoepidemiología del dengue: relevancia de dos vectores invasores. *Biomedica*. 2011;31(Sup 3):50-9.
72. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol*. 2002;10(2):100-3.
73. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol*. 2003;27(1):1-13.
74. Wieten RW, Vlietstra W, Goorhuis A, van Vugt M, Hodiament CJ, Leenstra T, et al. Dengue in travellers: applicability of the 1975-1997 and the 2009 WHO classification system of dengue fever. *Trop Med Int Health*. 2012;17(8):1023-30.
75. Warrilow D, Northill JA, Pyke AT. Sources of dengue viruses imported into Queensland, Australia, 2002-2010. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(11):1850-7.
76. Ernst T, McCarthy S, Chidlow G, Luang-Suarkia D, Holmes EC, Smith DW, et al. Emergence of a new lineage of dengue virus type 2 identified in travelers entering Western Australia from Indonesia, 2010-2012. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(1):e0003442.
77. Yang CF, Chang SF, Hsu TC, Su CL, Wang TC, Lin SH, et al. Molecular characterization and phylogenetic analysis of dengue viruses imported into Taiwan during 2011-2016. 2018;12(9):e0006773.
78. Lounibos LP. Invasions by insect vectors of human disease. *Annu Rev Entomol*. 2002;47:233-66.
79. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7(1):76-85.
80. Ehrenkranz NJ, Ventura AK, Cuadrado RR, Pond WL, Porter JE. Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States--past, present and potential problems. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1460-9.
81. Figueroa R, Ramos C. Dengue virus (serotype 3) circulation in endemic countries and its reappearance in America. *Arch Med Res*. 2000;31(4):429-30.
82. Pinheiro F. El Dengue en las Américas. 1980-1987. *Boletín Epidemiológico Organización Panamérica de la Salud*. OPS; 1989. p. 1-8.
83. Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(5):821-3.
84. Isturiz RE, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(1):121-40, ix.
85. Castrillon JC, Castano JC, Urcuqui S. [Dengue in Colombia: ten years of database records]. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(2):142-9.
86. Padilla J, Rojas D, Sáenz-Gómez R. Dengue en Colombia: Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. *Guías de impresión LTDA*; 2012.
87. Groot H. The reinvasion of Colombia by *Aedes aegypti*: aspects to remember. *Am J Trop Med Hyg*. 1980;29(3):330-8.
88. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses*. 2020;12(8).

89. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). DENGUE: Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas. Washington, D.C: OPS; 2015.
90. García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2011;15(1):e38-43.
91. Verma R, Sharma P, Garg RK, Atam V, Singh MK, Mehrotra HS. Neurological complications of dengue fever: Experience from a tertiary center of north India. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2011;14(4):272-8.
92. Halstead SB. Dengue. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9599):1644-52.
93. Wang Y, Zhao S, Wei Y, Li K, Jiang X, Li C, et al. Impact of climate change on dengue fever epidemics in South and Southeast Asian settings: A modelling study. *Infect Dis Model*. 2023;8(3):645-55.
94. Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):1116-28.
95. Lee H, Hyun S, Park S. Comprehensive analysis of multivariable models for predicting severe dengue prognosis: systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2023;117:149-60.
96. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):1014-26.
97. Huang SW, Tsai HP, Hung SJ, Ko WC, Wang JR. Assessing the risk of dengue severity using demographic information and laboratory test results with machine learning. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(12):e0008960.
98. Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VV, Nguyen TH, Ha MT, Ta VT, et al. An Evidence-Based Algorithm for Early Prognosis of Severe Dengue in the Outpatient Setting. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):656-63.
99. Fonseca SNS. Changing epidemiology of dengue fever in children in South America. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(2):147-54.
100. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564-81.
101. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. *Acta Médica Costarricense*. 2012;54(2):75-85.
102. Rothman AL. Immunology and immunopathogenesis of dengue disease. *Adv Virus Res*. 2003;60:397-419.
103. Morrone SR, Lok SM. Structural perspectives of antibody-dependent enhancement of infection of dengue virus. *Curr Opin Virol*. 2019;36:1-8.
104. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine*. 2011;29(42):7221-8.
105. Tuiskunen Bäck A, Lundkvist Å. Dengue viruses – an overview. *Infection Ecology & Epidemiology*. 2013;3(1):19839.
106. Oliveira M, Saraiva DP, Cavadas B, Fernandes V, Pedro N, Casademont I, et al. Population genetics-informed meta-analysis in seven genes associated with risk to dengue fever disease. *Infect Genet Evol*. 2018;62:60-72.
107. Silva LK, Blanton RE, Parrado AR, Melo PS, Morato VG, Reis EA, et al. Dengue hemorrhagic fever is associated with polymorphisms in JAK1. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(11):1221-7.

108. dos Santos N, Gomes T, de Fontes I, de Oliveira J, Leomil L, Portela G, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in TNF- α (-308G/A and -238G/A) to dengue: Case-Control and meta-analysis study. *Cytokine*. 2020;134(1555183):2-11.
109. Santos AC, de Moura EL, Ferreira JM, Santos BR, Alves VM, de Farias KF, et al. Meta-Analysis of the Relationship between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Dengue. *Immunol Invest*. 2017;46(2):201-20.
110. Sierra B, Alegre R, Pérez AB, García G, Sturn-Ramirez K, Obasanjo O, et al. HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele frequencies in Cuban individuals with antecedents of dengue 2 disease: advantages of the Cuban population for HLA studies of dengue virus infection. *Hum Immunol*. 2007;68(6):531-40.
111. Vargas-Castillo AB, Ruiz-Tovar K, Vivanco-Cid H, Quiroz-Cruz S, Escobar-Gutiérrez A, Cerna-Cortes JF, et al. Association of Single-Nucleotide Polymorphisms in Immune-Related Genes with Development of Dengue Hemorrhagic Fever in a Mexican Population. *Viral Immunol*. 2018;31(3):249-55.
112. Sierra B, Triska P, Soares P, Garcia G, Perez AB, Aguirre E, et al. OSBPL10, RXRA and lipid metabolism confer African-ancestry protection against dengue haemorrhagic fever in admixed Cubans. *PLoS Pathog*. 2017;13(2):e1006220.
113. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8(12):S30-S7.
114. Parkash O, Shueb RH. Diagnosis of Dengue Infection Using Conventional and Biosensor Based Techniques. *Viruses*. 2015;7(10):5410-27.
115. Vina-Rodriguez A, Sachse K, Ziegler U, Chaintoutis SC. A Novel Pan-Flavivirus Detection and Identification Assay Based on RT-qPCR and Microarray. 2017;2017:4248756.
116. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, Ty Hang VT, Sekaran SD, Kroeger A, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(8).
117. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(3):436-40.
118. Wiwanitkit V. Dengue fever: diagnosis and treatment. Expert review of anti-infective therapy. 2010;8(7):841-5.
119. Tassniyom S, Vasanawathana S, Dhiensiri T, Nisalak A, Chirawatkul A. Failure of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: a randomized, controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):525-8.
120. Tam DTH, Ngoc TV, Tien NTH, Kieu NTT, Thuy TTT, Thanh LTC, et al. Effects of Short-Course Oral Corticosteroid Therapy in Early Dengue Infection in Vietnamese Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(9):1216-24.
121. Martínez-Gutiérrez M, Castellanos JE, Gallego-Gómez JC. Statins reduce dengue virus production via decreased virion assembly. *Intervirology*. 2011;54(4):202-16.
122. Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(8):e785.
123. Nguyen NM, Tran CN, Phung LK, Duong KT, Huynh Hle A, Farrar J, et al. A randomized, double-blind placebo controlled trial of balapiravir, a polymerase inhibitor, in adult dengue patients. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1442-50.
124. Low JG, Sung C, Wijaya L, Wei Y, Rathore APS, Watanabe S, et al. Efficacy and safety of celgosivir in patients with dengue fever (CELADEN): a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(8):706-15.

125. Chan CY, Ooi EE. Dengue: an update on treatment options. *Future microbiology*. 2015;10(12):2017-31.
126. Hussain Z, Rani S, Ma F, Li W, Shen W, Gao T, et al. Dengue determinants: Necessities and challenges for universal dengue vaccine development. *Rev Med Virol*. 2023;33(2):e2425.
127. Khobragade AW, Kadam DD. Efficacy of Tetravalent Dengue Vaccine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Community Med*. 2021;46(2):191-4.
128. Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1508-15.
129. Pan American Health Organization (PAHO). Epidemiological Update for Dengue, Chikungunya and Zika in 2022: PAHO; 2022 [Available from: <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/boletin-anual-arbovirosis-2022.html>].
130. Pan american Health Organization (PAHO). Dengue 2023: análisis de las Américas y las subregiones: PAHO; 2023 [Available from: <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue.html>].
131. Velandia-Romero ML, Coronel-Ruiz C, Castro-Bonilla L, Camacho-Ortega S, Calderon-Pelaez MA, Castellanos A, et al. Prevalence of dengue antibodies in healthy children and adults in different Colombian endemic areas. *Int J Infect Dis*. 2020;91:9-16.
132. Wunderlich J, Acuna-Soto R, Alonso WJ. Dengue hospitalisations in Brazil: annual wave from West to East and recent increase among children. *Epidemiol Infect*. 2018;146(2):236-45.
133. Pan American Health Organization (PAHO). Reported cases of dengue fever in Americas.: PAHO; 2022.
134. Tian N, Zheng JX, Guo ZY, Li LH, Xia S, Lv S, et al. Dengue Incidence Trends and Its Burden in Major Endemic Regions from 1990 to 2019. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(8).
135. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Observatorio departamental: Servicios de información y estadística: SSSPSA; 2021 [Available from: <https://dssa.gov.co/inicio-estadisticas>].
136. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Ficha municipal de Turbo: SSSPSA; 2021 [Available from: <https://dssa.gov.co/images/asis/fichas/Turbo.pdf>].
137. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Ficha municipal de Apartadó: SSSPSA; 2021 [Available from: <https://dssa.gov.co/images/asis/fichas/Apartado.pdf>].
138. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Boletín prevención del dengue jornada 20 y 21 de febrero 2020: SSSPSA; 2020 [Available from: <https://www.dssa.gov.co/index.php/historico-noticias/item/1179-boletin-prevencion-del-dengue-jornada-20-y-21-de-febrero>].
139. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Eventos de Salud Pública por municipio: 2007-2022: SSSPSA; 2023 [Available from: <https://dssa.gov.co/index.php/vigilancia-en-salud-publica>].
140. Programa Presidencial de los Derechos Humanos. Atlas del impacto regional del conflicto armado en Colombia: Dinámicas locales y regionales en el período 1990-2013. 2013.
141. Gabster A, Jhangimal M, Erausquin JT, Suárez JA, Pinzón-Espinosa J, Baird M, et al. Rapid health evaluation in migrant peoples in transit through Darien, Panama: protocol for a multimethod qualitative and quantitative study. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211066190.

142. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009;338:b375.
143. Polo-Triana S, Ramírez-Sierra Y, Arias-Osorio J, Martínez-Vega RA, Lamos-Díaz H. Métodos de aprendizaje automático para predecir el comportamiento epidemiológico de enfermedades arbovirales: revisión estructurada de literatura. *Salud UIS*. 2023;55:e23017.
144. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605.
145. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009;338:b606.
146. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The elements of Statistical Learning: Data mining, inference, and prediction*. Second ed. USA: Springer; 2017.
147. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b604.
148. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381.
149. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KG, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001380.
150. Mora-Pineda J. Modelos predictivos en salud basados en aprendizaje de maquina (machine learning). *Rev Méd Clínica Las Condes*. 2022;33(6):583-90.
151. de Lima CL, da Silva ACG, Moreno GMM, Cordeiro da Silva C, Musah A, Aldosery A, et al. Temporal and Spatiotemporal Arboviruses Forecasting by Machine Learning: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2022;10:900077.
152. Lim AY, Jafari Y, Caldwell JM, Clapham HE, Gaythorpe KAM, Hussain-Alkhateeb L, et al. A systematic review of the data, methods and environmental covariates used to map Aedes-borne arbovirus transmission risk. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):708.
153. Jaya I, Folmer H. Spatiotemporal high-resolution prediction and mapping: methodology and application to dengue disease. *J Geogr Syst*. 2022;24(4):527-81.
154. Yin S, Ren C, Shi Y, Hua J, Yuan HY, Tian LW. A Systematic Review on Modeling Methods and Influential Factors for Mapping Dengue-Related Risk in Urban Settings. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22).
155. Sylvestre E, Joachim C, Cecilia-Joseph E, Bouzille G, Campillo-Gimenez B, Cuggia M, et al. Data-driven methods for dengue prediction and surveillance using real-world and Big Data: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(1):e0010056.
156. Leung XY, Islam RM, Adhami M, Ilic D, McDonald L, Palawaththa S, et al. A systematic review of dengue outbreak prediction models: Current scenario and future directions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(2):e0010631.
157. Baharom M, Ahmad N, Hod R, Abdul Manaf MR. Dengue Early Warning System as Outbreak Prediction Tool: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2022;15:871-86.
158. Chagas GCL, Rangel AR, Noronha LM, Veloso FCS, Kassir SB, Oliveira MJC, et al. Risk factors for mortality in patients with dengue: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2022;27(8):656-68.
159. Thach TQ, Eisa HG, Hmeda AB, Faraj H, Thuan TM, Abdelrahman MM, et al. Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(10):e0009808.
160. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):123.

161. Moallemi S, Lloyd AR, Rodrigo C. Early biomarkers for prediction of severe manifestations of dengue fever: a systematic review and a meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):17485.
162. Chen CY, Chiu YY, Chen YC, Huang CH, Wang WH, Chen YH, et al. Obesity as a clinical predictor for severe manifestation of dengue: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):502.
163. Kalluru PKR, Mamilla M, Valisekka SS, Mandyam S, Calderon Martinez E, Posani S, et al. Aminotransferases in Relation to the Severity of Dengue: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(5):e39436.
164. Hashan MR, Ghozy S, El-Qushayri AE, Pial RH, Hossain MA, Al Kibria GM. Association of dengue disease severity and blood group: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-9.
165. Davi C, Pastor A, Oliveira T, Neto FBL, Braga-Neto U, Bigham AW, et al. Severe Dengue Prognosis Using Human Genome Data and Machine Learning. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019;66(10):2861-8.
166. Bhatia S, Bansal D, Patil S, Pandya S, Ilyas QM, Imran S. A Retrospective Study of Climate Change Affecting Dengue: Evidences, Challenges and Future Directions. *Front Public Health.* 2022;10:884645.
167. Hoyos W, Aguilar J, Toro M. Dengue models based on machine learning techniques: A systematic literature review. *Artif Intell Med.* 2021;119:102157.
168. Gutierrez-Barbosa H, Medina-Moreno S, Zapata JC, Chua JV. Dengue Infections in Colombia: Epidemiological Trends of a Hyperendemic Country. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(4).
169. Ordonez-Sierra G, Sarmiento-Senior D, Jaramillo Gomez JF, Giraldo P, Porras Ramirez A, Olano VA. Multilevel analysis of social, climatic and entomological factors that influenced dengue occurrence in three municipalities in Colombia. *One Health.* 2021;12:100234.
170. Ricardo-Rivera SM, Aldana-Carrasco LM, Lozada-Martinez ID, Bolano-Romero MP, Acevedo-Lopez N, Sajona-Leguia WA, et al. Mapping Dengue in children in a Colombian Caribbean Region: clinical and epidemiological analysis of more than 3500 cases. *Infez Med.* 2022;30(4):602-9.
171. Castellanos JE, Esteban P, Panqueba-Salgado J, Benavides-Del-Castillo D, Pastrana V, Acosta G, et al. A Case Series of Severe Dengue with Neurological Presentation in Children from a Colombian Hyperendemic Area. *Case Rep Med.* 2021;2021:6643738.
172. Robinson ML, Glass DR, Duran V, Agudelo Rojas OL, Sanz AM, Consuegra M, et al. Magnitude and kinetics of the human immune cell response associated with severe dengue progression by single-cell proteomics. *Sci Adv.* 2023;9(12):eade7702.
173. Zanini F, Robinson ML, Croote D, Sahoo MK, Sanz AM, Ortiz-Lasso E, et al. Virus-inclusive single-cell RNA sequencing reveals the molecular signature of progression to severe dengue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(52):E12363-E9.
174. Villamor E, Villar LA, Lozano-Parra A, Herrera VM, Herran OF. Serum fatty acids and progression from dengue fever to dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Br J Nutr.* 2018;120(7):787-96.
175. Restrepo Arias VC, Salgado Garcia DM, Merchan-Galvis AM, Narvaez CF. Clinical and Laboratory Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children With Severe Dengue During the 2019-2020 Outbreak in Southern Colombia. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(6):e204-e11.
176. Rojas EM, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gomez AM, Pallares C, et al. Clinical Indicators of Fatal Dengue in Two Endemic Areas of Colombia: A Hospital-Based Case-Control Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(2):411-9.

177. Rodríguez-Velasquez JO, Prieto-Bohorquez SE, Perez-Diaz CE, Pardo-Oviedo JM, Correa-Herrera SC, Mendoza-Beltran FDC, et al. [Probabilistic spatial-temporal prediction of total and severe epidemic of dengue in Colombia]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2018;20(3):352-8.
178. Pare G, Neupane B, Eskandarian S, Harris E, Halstead S, Gresh L, et al. Genetic risk for dengue hemorrhagic fever and dengue fever in multiple ancestries. *EBioMedicine*. 2020;51:102584.
179. Robinson M, Sweeney TE, Barouch-Bentov R, Sahoo MK, Kalesinskas L, Vallania F, et al. A 20-Gene Set Predictive of Progression to Severe Dengue. *Cell Rep*. 2019;26(5):1104-11 e4.
180. Warnes CM, Santacruz-Sanmartin E, Bustos Carrillo F, Velez ID. Surveillance and Epidemiology of Dengue in Medellin, Colombia from 2009 to 2017. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(5):1719-28.
181. Carabali M, Schmidt AM, Restrepo BN, Kaufman JS. A joint spatial marked point process model for dengue and severe dengue in Medellin, Colombia. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2022;41:100495.
182. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267186.
183. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue 2020 [Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=51692-7-de-febrero-de-2020-dengue-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=en].
184. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
185. Szklo M, Nieto F. Falta de validez: sesgo. *Epidemiología Intermedia Conceptos y Aplicaciones*. Madrid, España: Díaz de Santos, S.A; 2003. p. 109-54.
186. Fiora MB, Gonzalez ML, Aguirre JP, Bacigalupo A, Garnero A, Rosa AM, et al. Observational study of clinical, epidemiological, and laboratory characteristics of pediatric patients with dengue in the city of Cordoba. *Arch Argent Pediatr*. 2023:e202202972.
187. Sanjeet B. Dengue outbreak in Peru affects adults and children. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(9):e339.
188. Hammon S, Balmaseda A, Pérez L, Téllez Y, Saborio S, Mercado J. Difference in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(6):1023-70.
189. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-77.
190. Instituto Nacional de Salud (INS), Reyes A, Pachón H, Pardo L. Informe de evento Dengue, Colombia, 2022 Bogotá, D.C: INS; 2022 [Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DENGUE%202022.pdf>].
191. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, Nealon J, Zambrano B, Wartel TA, et al. Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1155-66.
192. Malavige GN, Jeewandara C, Ghouse A, Somathilake G, Tissera H. Changing epidemiology of dengue in Sri Lanka-Challenges for the future. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(8):e0009624.
193. Adams LE, Hitchings MDT, Medina FA, Rodriguez DM, Sanchez-Gonzalez L, Moore H, et al. Previous Dengue Infection among Children in Puerto Rico and Implications for Dengue Vaccine Implementation. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;109(2):413-9.

194. Nicolete VC, Rodrigues PT, Johansen IC, Corder RM, Tonini J, Cardoso MA, et al. Interacting Epidemics in Amazonian Brazil: Prior Dengue Infection Associated With Increased Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Risk in a Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):2045-54.
195. Amorim MT, Hernandez LHA, Naveca FG, Essashika Prazeres IT, Wanzeller ALM, Silva E, et al. Emergence of a New Strain of DENV-2 in South America: Introduction of the Cosmopolitan Genotype through the Brazilian-Peruvian Border. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(6).
196. Ciuoderis KA, Usuga J, Moreno I, Perez-Restrepo LS, Flórez DY, Cardona A, et al. Characterization of Dengue Virus Serotype 2 Cosmopolitan Genotype Circulating in Colombia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2023;109(6):1298-302.
197. Gutierrez JA, Laneri K, Aparicio JP, Sibona GJ. Meteorological indicators of dengue epidemics in non-endemic Northwest Argentina. *Infect Dis Model*. 2022;7(4):823-34.
198. Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA, Ribeiro MB, Silveira Mdo V, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(1):27-31.
199. Yesmin S, Sarmin S, Ahammad AM, Rafi MA, Hasan MJ. Epidemiological Investigation of the 2019 Dengue Outbreak in Dhaka, Bangladesh. *J Trop Med*. 2023;2023:8898453.
200. Rey L, Villa L. Linfocitos atípicos en dengue: papel en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad: revisión sistemática de la literatura. *Rev Cienc Salud*. 2012;10(3):323-25.
201. Odio CD, Sanchez-Gonzalez L, Delorey M, Adams LE, Jones ES, Lorenzi O, et al. The Effect of Age on Dengue Presentation and the Diagnostic Accuracy of the 2015 Pan American Health Organization Case Criteria in a Puerto Rican Cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(8):ofad373.
202. Tran XD, Hoang VT, Dang TTD, Vu TP, To MM, Tran TK, et al. Aetiology of Acute Undifferentiated Fever Among Children Under the Age of Five in Vietnam: A Prospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2023;13(2):163-72.
203. Islam S, Khan MAS, Badal MFA, Khan MZI, Gozal D, Hasan MJ. Clinical and hematological profiles of children with dengue residing in a non-endemic zone of Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(10):e0010847.
204. Gayathri V, Lakshmi SV, Murugan SS, Poovazhagi V, Kalpana S. Development and Validation of a Bedside Dengue Severity Score for Predicting Severe Dengue in Children. *Indian Pediatr*. 2023;60(5):359-63.
205. Ferede G, Tiruneh M, Abate E, Wondimeneh Y, Gadisa E, Howe R, et al. A study of clinical, hematological, and biochemical profiles of patients with dengue viral infections in Northwest Ethiopia: implications for patient management. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):616.
206. Rafi A, Mousumi AN, Ahmed R, Chowdhury RH, Wadood A, Hossain G. Dengue epidemic in a non-endemic zone of Bangladesh: Clinical and laboratory profiles of patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(10):e0008567.
207. Khan MAS, Al Mosabbir A, Raheem E, Ahmed A, Rouf RR, Hasan M, et al. Clinical spectrum and predictors of severity of dengue among children in 2019 outbreak: a multicenter hospital-based study in Bangladesh. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):478.
208. Morch K, Manoharan A, Chandy S, Singh A, Kuriakose C, Patil S, et al. Clinical features and risk factors for death in acute undifferentiated fever: A prospective observational study in rural community hospitals in six states of India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2023;117(2):91-101.

209. Christie CDC, Lue AM, Melbourne-Chambers RH. Dengue, chikungunya and zika arbovirus infections in Caribbean children. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35(2):155-65.
210. Robinson ML, Kadam D, Kagal A, Khadse S, Kinikar A, Valvi C, et al. Antibiotic Utilization and the Role of Suspected and Diagnosed Mosquito-borne Illness Among Adults and Children With Acute Febrile Illness in Pune, India. *Clin Infect Dis.* 2018;66(10):1602-9.
211. Rodríguez-Reyes A, González-Ruge D, Pardo-Herrera L. Informe de evento dengue, Colombia. Bogotá, D.C: Instituto Nacional de Salud (INS); 2019.
212. Pan American Health Organization (PAHO). Dengue: Country Analysis. OPS; 2022. Available online: https://ais.paho.org/ha_viz/arbo/pdf/PAHO%20Arbo%20Bulletin%202022.pdf (accessed on 1 November 2023).
213. AbuBakar S, Puteh SEW, Kastner R, Oliver L, Lim SH, Hanley R, et al. Epidemiology (2012-2019) and costs (2009-2019) of dengue in Malaysia: a systematic literature review. *Int J Infect Dis.* 2022;124:240-7.
214. Corzo-Gomez J, Guzman-Aquino S, Vargas-De-Leon C, Megchun-Hernandez M, Briones-Aranda A. Bayesian Analysis Used to Identify Clinical and Laboratory Variables Capable of Predicting Progression to Severe Dengue among Infected Pediatric Patients. *Children (Basel).* 2023;10(9).
215. Carras M, Maillard O, Cousty J, Gerardin P, Boukerrou M, Raffray L, et al. Associated risk factors of severe dengue in Reunion Island: A prospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(4):e0011260.
216. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Association of Neutrophil Mediators With Dengue Disease Severity and Cardiac Impairment in Adults. *J Infect Dis.* 2022;226(11):1974-84.
217. Huy BV, Toan NV. Prognostic indicators associated with progresses of severe dengue. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262096.
218. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38(6):982-1004.
219. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, Prabhakaran D, et al. Clinical Practice Guidelines: 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *AHA Journal.* 2020;75:1334-57.
220. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):506-25.
221. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Hong YM, Khadilkar A, Steffen LM, et al. Establishing International Blood Pressure References Among Nonoverweight Children and Adolescents Aged 6 to 17 Years. *Circulation.* 2016;133(4):398-408.
222. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
223. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421.
224. Sapura A, Malik A, Bhandari P. Vital Sign Assessment. *StatPearls. Treasure Island (FL)2024.*

225. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232.
226. Fegers-Wustrow I, Gianos E, Halle M, Yang E. Comparison of American and European Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(13):1304-13.
227. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
228. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
229. Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI Commentary on the KDIGO 2022 Update to the Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2024;83(3):277-87.

12 Productos obtenidos

Productos resultados de actividades de generación de nuevo conocimiento:

- Artículos de investigación A1, A2, B, C:

Referencia	Categoría
Salazar Flórez JE, Segura Cardona ÁM, Restrepo Jaramillo BN, Arboleda Naranjo M, Giraldo Cardona LS, Echeverri Rendón ÁP. Immune system gene polymorphisms associated with severe dengue in Latin America: a systematic review. Rev Inst Med trop S Paulo [Internet]. 2023;65:e58. Available from: https://doi.org/10.1590/S1678-9946202365058	A2
Salazar Flórez, J. E., Marín Velasquez, K., Segura Cardona, Á. M., Restrepo Jaramillo, B. N., Ortega Díaz, Y. E., Giraldo Cardona, L. S., & Arboleda Naranjo, M. (2024). Clinical Manifestations of Dengue in Children and Adults in a Hyperendemic Region of Colombia. The American journal of tropical medicine and hygiene, tpmd230717. Advance online publication. https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0717	A1

Productos resultados de actividades de apropiación social del conocimiento y divulgación pública de la ciencia:

- Circulación de conocimiento especializado:

Título de la ponencia	Soporte
Predicción de la evolución clínica de pacientes con dengue, en población de los municipios de Turbo y Apartadó, entre los años 2021 y 2022.	Anexo 4
Predicting Clinical Outcomes Of Dengue Fever: An Observational And Analytical Cohort Study Using Machine Learning Techniques.	Anexo 4
Evaluación del perfil clínico en pacientes con dengue: diferencias entre niños y adultos del Urabá Antioqueño.	Anexo 4

Immune system gene polymorphisms associated with severe dengue in Latin America.	Anexo 4
--	---------

Productos de actividades relacionadas con la formación de recurso humano para la CTel:

- **Dirección de tesis de doctorado:**

Título de la tesis	Estudiante	Soporte
Una mirada a fondo de la violencia escolar, prevalencia de los distintos tipos de agresión y violencia en las instituciones educativas del municipio de Caldas, Antioquia.	Walter Humberto Montoya, PhD.	Anexo 5

- **Dirección de trabajo de grado de maestría:**

Título de la tesis	Estudiante	Soporte
Tasa de supervivencia a cinco años en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple y sus factores asociados, en una institución prestadora de servicios de salud de Medellín entre 2013 a 2021.	Jenifer Cuervo García	Anexo 6
Caracterización del Síndrome Mielodisplásico y su relación con el sistema internacional de puntuación pronóstica —IPSS— en una institución prestadora de servicios de salud de tercer nivel en Colombia durante 2011 a 2020.	Manuela Palacio Lavid	Anexo 6

- **Apoyos a la creación de programas y cursos de formación de investigadores:**

Título del curso	Programa	Soporte
Electiva II - Bioestadística "Modelos predictivos".	Doctorado en Epidemiología y Bioestadística – Universidad CES.	Anexo 7

13 Anexos

Anexo 1. Rangos usados para la clasificación de los pacientes.

Clasificación de la Presión Arterial (218-222)

Grupo de Edad	Sexo	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Menos de 1 mes	Todos	60-90	20-60
Menos de 1 año	Todos	87-105	53-66
Menos de 3 años	Todos	95-105	53-66
Menos de 5 años	Todos	95-110	56-70
Menos de 12 años	Todos	97-112	57-71
Menos de 18 años	Todos	112-128	66-80
Adultos (<40 años)	Mujeres	115	70
Adultos (40-59 años)	Mujeres	125	78
Adultos (≥60 años)	Mujeres	130	78
Adultos (<40 años)	Hombres	115	75
Adultos (40-59 años)	Hombres	125	80
Adultos (≥60 años)	Hombres	140	80

Hipotenso: Presión por debajo del rango normal.

Normal: Presión dentro del rango normal.

Hipertenso: Presión por encima del rango normal.

Clasificación de la Frecuencia Cardíaca (223-226)

Grupo de Edad	Frecuencia Cardíaca Normal (latidos por minuto)
Menor de 1 mes	70-190
1-11 meses	80-160
1-2 años	80-130
3-5 años	80-120
6-11 años	75-115
12-15 años	70-100
Adultos (>15 años)	60-100

Bradycardia: Frecuencia cardíaca por debajo del rango normal.

Normal: Frecuencia cardíaca dentro del rango normal.

Taquicardia: Frecuencia cardíaca por encima del rango normal.

Clasificación de la Frecuencia Respiratoria (223-226)

Grupo de Edad	Frecuencia Respiratoria Normal (respiraciones por minuto)
Menor de 1 mes	30-60
1-11 meses	30-50
1-2 años	25-35
3-5 años	20-30
6-12 años	18-25
13-17 años	12-20

Grupo de Edad	Frecuencia Respiratoria Normal (respiraciones por minuto)
Adultos (>18 años)	12-20

Bradipnea: Frecuencia respiratoria por debajo del rango normal.

Normal: Frecuencia respiratoria dentro del rango normal.

Taquipnea: Frecuencia respiratoria por encima del rango normal.

Clasificación de Hemoglobina

Grupo de Edad	Sexo	Hemoglobina Normal (g/dL)
Menor de 6 meses	Todos	13.5-24.0
6-12 meses	Todos	11.5-13.5
1-6 años	Todos	11.0-13.5
6-12 años	Todos	11.5-15.5
Adolescentes	Todos	12.0-16.0
Adultos	Hombre	13.8-17.2
Adultos	Mujer	12.1-15.1

Anemia: Hemoglobina por debajo del rango normal.

Normal: Hemoglobina dentro del rango normal.

Eritrocitosis: Hemoglobina por encima del rango normal.

Clasificación del Hematocrito

Grupo de Edad	Sexo	Hematocrito Normal (%)
Menor de 6 meses	Todos	42-62
6-12 meses	Todos	30-36
1-6 años	Todos	31-41
6-12 años	Todos	36-40
Adolescentes y Adultos	Hombre	38.3-48.6
Adolescentes y Adultos	Mujer	35.5-44.9

Anemia: Hematocrito por debajo del rango normal.

Normal: Hematocrito dentro del rango normal.

Policitemia: Hematocrito por encima del rango normal.

Clasificación del Recuento de Plaquetas

Trombocitopenia: Menos de 150,000 plaquetas por microlitro (μL) de sangre.

Normal: Entre 150,000 y 450,000 plaquetas por μL .

Trombocitosis: Más de 450,000 plaquetas por μL .

Clasificación del Recuento de Leucocitos

Grupo de Edad	Recuento de Leucocitos Normal (por mm^3)
Hasta 1 mes	9,000-30,000
Hasta 2 años	6,200-17,000
Mayores de 2 años y adultos	4,500-11,000

Leucopenia: Indica un recuento bajo de leucocitos

Normal: Señala un recuento de leucocitos dentro del rango considerado seguro

Leucocitosis: Denota un recuento alto de leucocitos

Clasificación del Porcentaje de Neutrófilos

Grupo de Edad	% de Neutrófilos Normal
Menos de 1 año	30-50%
1 a 6 años	28-54%
Mayores de 6 años	40-60%

Neutropenia: Indica un porcentaje bajo de neutrófilos

Normal: Refleja un porcentaje de neutrófilos dentro del rango considerado seguro

Neutrofilia: Señala un porcentaje alto de neutrófilos

Clasificación del Porcentaje de Linfocitos

Grupo de Edad	% de Linfocitos Normal
Menos de 1 año	40-70%
1 a 4 años	30-60%
4 a 10 años	30-50%
10 a 16 años	25-50%
Mayores de 16 años	20-40%

Linfopenia: Indica un porcentaje bajo de linfocitos

Normal: Refleja un porcentaje de linfocitos dentro del rango considerado adecuado

Linfocitosis: Señala un porcentaje alto de linfocitos

Clasificación del Porcentaje de Eosinófilos

General para todos los grupos de edad: 1-4%

Bajo: Porcentaje de eosinófilos menor que 1%

Normal: Porcentaje de eosinófilos dentro del rango de 1% a 4%

Eosinofilia: Porcentaje de eosinófilos mayor que 4%

Clasificación del Porcentaje de Basófilos

Todos los grupos de edad y sexos: 0.5-1%

Bajo: Un porcentaje de basófilos menor que 0.5%

Normal: Un porcentaje de basófilos dentro del rango de 0.5% a 1%

Basofilia: Un porcentaje de basófilos mayor que 1%

Clasificación de los Niveles de AST (Aspartato Aminotransferasa)

Niños y Adolescentes (menores de 18 años): 10-40 U/L para ambos sexos.

Adultos:

Hombres: 10-40 U/L.

Mujeres: 9-32 U/L.

Bajo: Niveles de AST por debajo del rango normal

Normal: Niveles de AST dentro del rango de referencia establecido.

Elevado Moderadamente: Niveles de AST por encima del rango normal hasta 120 U/L.

Elevado Significativamente: Niveles de AST mayores a 120 U/L

Clasificación de los Niveles de ALT (Alanina Aminotransferasa)

Niños y Adolescentes (menores de 18 años): 7-45 U/L, aplicable a ambos sexos.

Adultos:
Hombres: 10-55 U/L.
Mujeres: 7-45 U/L.

Bajo: Niveles de ALT por debajo del rango normal.
Normal: Niveles de ALT dentro del rango de referencia
Elevado Moderadamente: Niveles de ALT por encima del rango normal, hasta 120 U/L.
Elevado Significativamente: Niveles de ALT superiores a 120 U/L.

Clasificación de la Proteína C Reactiva (PCR)

Bajo Riesgo: Menos de 1 mg/L.
Riesgo Moderado: 1-3 mg/L.
Elevado: 3-10 mg/L, sugiere una inflamación moderada.
Muy Elevado: Mayor de 10 mg/L, indica inflamación significativa y es altamente sugestivo de infección o un proceso inflamatorio grave.

Clasificación de la Creatina Quinasa (CPK)

Grupo de Edad	Sexo	CPK Normal (U/L)
Niños	Todos	60-400
Adultos	Masculino	52-336
Adultos	Femenino	38-176

Bajo: Indica niveles de CPK por debajo del rango normal.
Normal: Niveles de CPK dentro del rango establecido
Elevado: Niveles de CPK por encima del rango normal

Clasificación de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Grupo de Edad	Sexo	VSG Normal (mm/h)
Menores de 50 años	Masculino	0-15
Menores de 50 años	Femenino	0-20
Mayores de 50 años	Masculino	0-20
Mayores de 50 años	Femenino	0-30

Normal: VSG dentro del rango de referencia
Elevado: VSG por encima del rango normal

Clasificación de la Lactato Deshidrogenasa (LDH)

Grupo de Edad	LDH Normal (U/L)
Menos de 1 año	160-450
1 a menos de 3 años	150-340
3 a menos de 18 años	140-300
Mayores de 18 años	140-280

Bajo: Niveles de LDH por debajo del rango normal
Normal: Niveles de LDH dentro del rango establecido
Elevado: Niveles de LDH por encima del rango normal

Clasificación de la Glicemia (227-229)

Hipoglicemia: Menos de 70 mg/dL.

Normal: 70-100 mg/dL.
Prediabetes: 100-125 mg/dL.
Diabetes: 126 mg/dL o más.

Clasificación de la Creatinina (227-229)

Grupo de Edad	Sexo	Creatinina Normal (mg/dL)
Niños	Todos	0.2-1.0
Adultos	Masculino	0.74-1.35
Adultos	Femenino	0.59-1.04

Bajo: Niveles de creatinina por debajo del rango normal
Normal: Niveles de creatinina dentro del rango establecido
Elevado: Niveles por encima del rango normal

Clasificación del Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN)

Niños: 5-18 mg/dL
Adultos: 7-20 mg/dL
Clasificación Clínica:

Bajo: Niveles de BUN por debajo del rango normal
Normal: Niveles de BUN dentro del rango establecido
Elevado: Niveles de BUN por encima del rango normal

Clasificación del Tiempo de Protrombina (TP)

Normal: 11-13.5 segundos

Rápido: Un TP por debajo del rango normal
Normal: Un TP dentro del rango establecido
Lento: Un TP por encima del rango normal

Clasificación del Tiempo Parcial de Tromboplastina (TTP)

Normal: 25-35 segundos

Rápido: Un TTP por debajo del rango
Normal: Un TTP dentro del rango
Prolongado: Un TTP por encima del rango normal

Clasificación del Sodio

Normal: 135-145 mmol/L

Hiponatremia: Niveles de sodio por debajo de 135 mmol/L
Normal: Niveles de sodio dentro del rango establecido
Hipernatremia: Niveles de sodio por encima de 145 mmol/L

Clasificación del Potasio

Normal: 3.5-5.0 mmol/L

Hipopotasemia: Niveles de potasio por debajo de 3.5 mmol/L
Normal: Niveles de potasio dentro del rango establecido
Hiperpotasemia: Niveles de potasio por encima de 5.0 mmol/L

Clasificación del Cloro

Normal: 98-106 mmol/L

Hipocloremia: Niveles de cloro por debajo de 98 mmol/L

Normal: Niveles de cloro dentro del rango de referencia

Hiperclorermia: Niveles de cloro por encima de 106 mmol/L

Clasificación de la Albúmina (227-229)

Normal: 3.5-5.0 g/dL

Hipoalbuminemia: Niveles de albúmina por debajo de 3.5 g/dL

Normal: Niveles de albúmina dentro del rango de referencia

Hiperalbuminemia: Niveles de albúmina por encima de 5.0 g/dL

Clasificación del Fibrinógeno

Normal: 200-400 mg/dL

Bajo: Niveles de fibrinógeno por debajo de 200 mg/dL

Normal: Niveles de fibrinógeno dentro del rango de referencia

Elevado: Niveles de fibrinógeno por encima de 400 mg/dL

Clasificación de la Bilirrubina Total

Neonatos y primer año: 1-12 mg/dL

Niños y adolescentes (1 a menos de 18 años): 0.3-1.2 mg/dL

Adultos: 0.3-1.2 mg/dL

Bajo: Niveles de bilirrubina total por debajo del rango normal

Normal: Niveles de bilirrubina total dentro del rango de referencia

Elevado: Niveles de bilirrubina total por encima del rango normal

Clasificación de la Bilirrubina Directa

Normal para todas las edades: 0-0.3 mg/dL

Normal: Niveles de bilirrubina directa dentro del rango establecido

Elevado: Niveles de bilirrubina directa por encima de 0.3 mg/dL

Anexo 2. Encuesta.

	FORMULARIO PROYECTO CLÍNICO	Código: A1 EP-INE Emisión: 20-06-2020 Versión: 1

“Abordaje clínico, epidemiológico y de laboratorio de la infección por virus dengue en los municipios de Turbo y Apartadó del Urabá Antioqueño, 2020-2022”

Fecha de ingreso: Día ____ Mes ____ Año ____

Institución de Salud: _____ Identificación: _____

INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

Identificación: _____
Primer Apellido Segundo Apellido Nombre (s)

Municipio de residencia: _____ Departamento: _____

Área de procedencia: 1. Urbano ____ 2. Rural ____

Barrio: _____ Dirección: _____ Teléfono: _____

Fecha de nacimiento: Día: ____ Mes: ____ Año: ____ Edad: ____ (años)

Raza: 1. Mestizo ____ 2. Afrodescendiente ____ 3. Indígena ____ 4. Blanco ____ 5. Otra ____

Estrato socioeconómico (según factura de servicios públicos): 1. ____ 2. ____ 3. ____ 4. ____ 5. ____ 6. ____

Tipo de seguridad social: 1. Contributivo ____ 2. Subsidiado ____ 3. Excepción ____ 4. Especial ____ 5. No asegurado ____

Ocupación: 1. Estudiante ____ 2. Ama de casa ____ 3. Administrativo ____ 4. Agricultor ____ 5. Comerciante ____

6. Constructor u operarios ____ 7. Fuerza pública ____ 8. Profesional de la salud ____ 9. No aplica ____

10. Otra ____ ¿Cuál? _____

Nivel Educativo 1. Analfabeta ____ 2. Primaria ____ 3. Secundaria ____ 4. Técnica ____ 5. Tecnológica ____

6. Profesional ____ 7. Posgrado ____

ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES

Comorbilidades 1. Si ____ 2. No ____

Antecedentes de enfermedades crónicas: 1. Hipertensión Arterial ____ 2. Diabetes Mellitus ____ 3. Asma ____

4. Cáncer ____ 5. Enfermedad cardíaca isquémica ____ 6. Hipotiroidismo ____ 7. Hipertiroidismo ____ 8. Artritis

reumatoide. ____ 9. Lupus ____ 10. Otra ____ ¿Cuál? (es) _____

MANEJO DE SÍNTOMAS Y CARACTERÍSTICAS DE LA ATENCIÓN MÉDICA

Consultó por estos síntomas al inicio de la infección: 1. ____ Si 2. ____ No

Fecha de inicio de síntomas: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Fecha de consulta 1: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Lugar donde consultó: _____

Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de síntomas y la consulta (en días) ____

Nivel de atención: 1. Primer Nivel ____ 2. Segundo Nivel ____
 Recibió Tratamiento: 1. ____ Si 2. ____ No. Días de tratamiento ____
 Poner el nombre de la droga(s), dosis y vía de administración

Se automedicó: 1. Si ____ 2. ____ No. Días de tratamiento ____
 Si se automedicó o consultó a la farmacia, poner el nombre de la droga(s) y la vía de administración:

Servicio donde recibió atención la primera vez que consultó:
 1. Consulta externa ____ 2. Urgencias ____ 3. Hospitalización general ____ 4. UCE ____ 5. UCI ____
 Ha vuelto a consultar por persistencia de síntomas: 1. ____ Si 2. No ____
 Fecha de consulta 2: Día: ____ Mes: ____ Año: ____
 Lugar donde consultó: _____
 Recibió Tratamiento 1. ____ Si 2. ____ No. Días de tratamiento ____
 Poner el nombre de la droga(s), dosis y vía de administración

Número de veces que ha requerido consultar por la enfermedad _____
 Servicio donde recibió atención la segunda vez que consultó: :
 1. Consulta externa ____ 2. Urgencias ____ 3. Hospitalización general ____ 4. UCE ____ 5. UCI ____

Número de días de hospitalización: _____

Condición final 1. Recuperación ____ 2. Muerte ____ 3. Remitido a un mayor nivel de complejidad ____

INFORMACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO

Fecha de inicio de síntomas generales: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Fecha toma de la muestra 1: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Fecha toma de la muestra 2: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Síntomas	Evolución 1			Evolución 2			Observaciones
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	
	SI	NO	SD	SI	NO	SD	
GENERALES							
Fiebre							
Mialgias							
Artralgias							
Astenia							

Adinamia/ fatiga							
Escalofrío							
Mareo							
Vértigo							
Dolor de espalda (región)							
PIEL							
Brote							
Prurito							
Descamación							
Hiperalgnesia							
Hiperpigmentación							
Lesiones bullosas o vesiculosas							
Ictericia							
CABEZA Y CUELLO							
Cefalea							
Dolor retro-ocular							
Conjuntivitis							
Alopecia							
Rubor facial							
Edema en cara							
Rigidez de cuello							
Adenopatía cervical (Dolorosa o no dolorosa)							
RESPIRATORIOS							
Congestión nasal							
Dolor de garganta							
Tos							
Dificultad respiratoria							
Derrame pleural							
GASTROINTESTINAL							
Anorexia							
Vómitos							
Dolor abdominal							
Diarrea							
Ascitis							
Hepatomegalia (> 2cm)							
Esplenomegalia							
HEMORRÁGICOS							
Epistaxis							
Hemorragia gingival							
Equimosis							
Petequias							
Hematemesis							
Melenas							
Metrorragia							

Hematuria							
Hematospermia							
EXTREMIDADES							
Edema de extremidades superiores							
Edema en extremidades inferiores							
Anasarca							
Adenopatía axilar (Dolorosa o no dolorosa)							
Adenopatía inguinal (Dolorosa o no dolorosa)							
Llenado capilar >4 seg.							
Piel Sudorosa y fría							
Hipotensión							
Bradicardia							
NEUROLÓGICOS							
Letargia							
Irritabilidad							
Convulsión							
Depresión							
Trastornos de la memoria							
Trastornos de la concentración							
Trastornos del sueño							
COMPLICACIONES							
Miocarditis / Miocardiopatía							
Encefalitis / Encefalopatía							
Síndrome de Guillain Barré							
Nefritis / Nefropatía							
Hepatitis							
Coma							
Muerte							
Otras complicaciones (Cual)							

Evolución 1 Fecha: _____

Signos	Resultado
Temperatura	
Presión sistólica	
Presión diastólica	
Pulso	
Peso	
Talla	

Evolución 2 Fecha: _____

Signos	Resultado
Temperatura	
Presión sistólica	
Presión diastólica	
Pulso	

Evolución 3 Fecha: _____

Signos	Resultado
Temperatura	
Presión sistólica	
Presión diastólica	
Pulso	

Obesidad 1. Si ___ 2. No ___

Resultados de laboratorio:

Exámen	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha
Hematocrito								
Hemoglobina								
Plaquetas								
Leucocitos								
Neutrófilos %								
Linfocitos %								
Eosinófilos %								
Monocitos %								
Basófilos %								
TGO (AST)								
TGP (ALT)								
PCR								
VSG								
Creatinina								
Glicemia								
Otros:								

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

DIAGNÓSTICO DE DENGUE	
Prueba Rápida NS1 IgM/IgG SD	
FASE AGUDA	FASE CONVALECIENTE
Anticuerpos	Resultado
IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
IgG	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 4. Sin dato <input type="checkbox"/>
Antígeno NS1	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
Prueba Elisa de Captura	
Anticuerpos IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 4. Sin dato <input type="checkbox"/>
Anticuerpos IgG	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
RT-PCR:	
Resultado	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
Serotipo	1. DENV1 <input type="checkbox"/> 2. DENV2 <input type="checkbox"/> 3. DENV1 <input type="checkbox"/> 4. DENV4 <input type="checkbox"/>

Tipo de infección: 1. ___ Primaria 2. ___ Secundaria

Forma clínica: 1. ___ Dengue sin signos de alarma 2. ___ Dengue con signos de alarma 3. ___ Dengue grave

DIAGNOSTICO DE LEPTOSPIROSIS	
FASE AGUDA	FASE CONVALECIENTE
Prueba Elisa de Captura	
Anticuerpos	Resultado
ELISA IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
MAT	1. Positivo <input type="checkbox"/> Títulos _____ 2. Negativo <input type="checkbox"/> Serovar _____

DIAGNOSTICO DE CHIKUNGUNYA	
Prueba Elisa de Captura	
Anticuerpos	Resultado
ELISA IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
RT-PCR:	
Resultado	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO DE ZIKA	
	Resultado
RT-PCR:	
Resultado	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
Otros	
DIAGNOSTICO DE SALMONELOSIS	
Inmunoblot	
Anticuerpos	Resultado
Anticuerpos IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
Anticuerpos IgG	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO DE MALARIA	
Gota gruesa	
	Resultado
Gota gruesa	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>

Presencia de coinfección 1. Si ___ 2. No ___

Tipo de coinfección: 1. Malaria ___ 2. Chikungunya ___ 3. Zika ___ 4. Leptospirosis ___
5. Salmonelosis ___ 6. Otra ___

OBSERVACIONES

Persona que diligencia el formulario: _____

Anexo 3. Aval de comité de ética en investigación.

Acta 66– Comité Bioética

INSTITUTO COLOMBIANO DE MEDICINA TROPICAL –UNIVERSIDAD CES- REUNIÓN DE COMITÉ DE BIOÉTICA

ACTA 66

Fecha: 14 de junio de 2019

Luis Ernesto López Rojas Director General, Instituto Colombiano de
Medicina Tropical

Miryan Margot Sánchez Jiménez Investigadora, Instituto Colombiano de
Medicina Tropical

John Mauricio Taborda Alzate| Profesor, Departamento de Humanidades,
Universidad CES

Berta Nelly Restrepo J, MSc Investigadora, Instituto Colombiano de
Medicina Tropical

Desarrollo

Aprobación de proyectos de investigación.

1. “Puesta a punto de una plataforma para producción de proteínas recombinantes para el desarrollo de pruebas diagnósticas”. Esta propuesta es presentada por la Dra. Miryan Margot Sánchez, PhD, investigadora principal para ser enviado a la Convocatoria 843 de Colciencias.

La investigación cumplirá con las consideraciones éticas para la investigación en humanos contempladas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, en el Título II Capítulo 1. La presente investigación se considera sin riesgo según el Artículo 11 numeral b de dicha resolución, porque se usarán muestras de suero congeladas que se han captado en estudios anteriores y que cuentan con consentimiento informado extendido firmado y la información disponible de estos pacientes será manejada con absoluta confidencialidad y solo tendrán acceso a ella los investigadores.

El Comité de Bioética después de revisar el proyecto decide dar el aval al componente ético de la investigación. La decisión del Comité de Bioética se toma sin la participación de la Dra. Miryan Margot Sánchez

2. Programa: “Fortalecimiento de capacidades de prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos de dengue, en municipios del eje bananero (Turbo, Apartadó, Carepa y Chigorodó) que exhiben altas tasas de morbimortalidad. Urabá 2020-2022”, el cual es presentado por la Dra. Margarita Arboleda Naranjo, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, investigadora principal para ser enviado a la Convocatoria 843 de Colciencias. El programa comprende tres proyectos de investigación:

Proyecto 1) “Abordaje educativo desde la investigación participativa basada en la comunidad para el control del dengue en zonas endémicas de los municipios de Turbo y Apartadó, Urabá 2020-2022”. Investigador principal Dr. Santiago Morales, Universidad CES.

La investigación cumplirá con las consideraciones éticas para la investigación en humanos contempladas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, en el Título II Capítulo 1. La investigación se considera sin riesgo según el Artículo 11 numeral b de dicha resolución, porque solo se harán entrevistas a los participantes, sin que se manipule ninguna variable. Se firmará un consentimiento informado y asentimiento a los niños de 7 a 17 años, los cuales están bien elaborados. Se conservará la libertad de participar en el estudio sin que tenga repercusiones. Los participantes no recibirán remuneración económica por participar y se garantizará la confidencialidad de la información.

El Comité de Biótica después de revisar el proyecto decide dar el aval al componente ético de la investigación.

Proyecto 2) “Fortalecimiento de capacidades de detección, diagnóstico y tratamiento de los casos de dengue por el personal de salud de los municipios del eje bananero (Turbo, Apartadó, Carepa y Chigorodó), mediante la investigación de implementación y estrategias integrales de formación, Urabá 2020-2022”. Investigadora principal la Dra. Margarita Arboleda Naranjo, Instituto Colombiano de Medicina Tropical.

La investigación cumplirá con las consideraciones éticas para la investigación en humanos contempladas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, en el Título II Capítulo 1. La investigación se considera sin riesgo según el Artículo 11 numeral b de dicha resolución, porque solo se harán entrevistas a los participantes, sin que se manipule ninguna variable. Se firmará un consentimiento informado el cual está bien elaborado. Se conservará la libertad de participar en el estudio sin que tenga repercusiones. Los participantes no recibirán remuneración económica por participar y se garantizará la confidencialidad de la información.

El Comité de Biótica después de revisar el proyecto decide dar el aval al componente ético de la investigación.

3) Abordaje clínico, epidemiológico y de laboratorio de la infección por virus dengue en los municipios de Turbo y Apartadó del Urabá Antioqueño, 2020-2022. Investigadora principal, Berta Nelly Restrepo Jaramillo.

La investigación cumplirá con las consideraciones éticas para la investigación en humanos contempladas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, en el Título II Capítulo 1. La investigación se considera de riesgo mínimo según el Artículo 11 numeral b de dicha resolución, porque a los pacientes se les tomará muestras de sangre. Se solicitará a los participantes

Acta 66- Comité Bioética

consentimiento informado, consentimiento para muestras adicionales y asentamiento, los cuales están correctamente elaborados. Se explicarán los procedimientos y los beneficios del proyecto. Se conservará la libertad de participar en el estudio sin que tenga repercusiones. Los participantes no recibirán ninguna remuneración económica por participar y se garantizará la confidencialidad de la información.

El Comité de Biótica después de revisar el proyecto decide dar el aval al componente ético de la investigación.


Luis Ernesto López Rojas
Presidente del Comité de Bioética

Anexo 4. Circulación de conocimiento especializado.



Fundación Universitaria San Martín - Colombia

Certifica que

Jorge Emilio Salazar Flórez

Participó como PONENTE con la ponencia “**Predicción de la evolución clínica de pacientes con dengue, en población de los municipios de Turbo y Apartadó, entre los años 2021 y 2022**” en el II Congreso Internacional de Investigación “San Martín Investiga”, celebrado de manera virtual del 27 al 28 de octubre de 2021.

Se firma en Bogotá D.C., Colombia el 30 de octubre de 2021.

Lina Marcela Escobar Martínez

Lina Marcela Escobar Martínez

Rectora

Fundación Universitaria San Martín

Javier Daza Lesmes

Javier Daza Lesmes

Vicerrector Académico

Fundación Universitaria San Martín

PANDENGUE 2023

7th Pan American Dengue Research Network Meeting

November 13 - 16, 2023

Lima, Peru



Abstract Book

glycerophospholipids, sphingolipids, steroids, indoles, among others. The LASSO regression identified Urobilin (AUC 0.963, Sensitivity 100% Specificity 80%), Biliverdin (AUC 0.894, Sensitivity 100% Specificity 60%), Bilirubin (AUC 0.738, Sensitivity 100% Specificity 65%), LPC 18:2 (AUC 0.744, Sensitivity 100% Specificity 20%), and CAR 12:0;O (AUC 0.719, Sensitivity 100% Specificity 60%) as the most relevant metabolites and potential biomarkers. We are currently performing analysis on additional samples to include an increased number of dengue cases, malaria and Covid, as well as additional etiologies of fever in the tropics. These findings suggest that the identified circulating metabolites in plasma during acute infection may serve as biomarkers for etiologic diagnosis of dengue fever in the tropics.

88

Predicting Clinical Outcomes Of Dengue Fever: An Observational And Analytical Cohort Study Using Machine Learning Techniques

Salazar-Flórez, Jorge E.¹; Segura-Cardona, Angela M.²; Restrepo-Jaramillo, Bertha N.³; Arboleda-Naranjo, Margarita³; Marín-Velázquez, Katherine³

¹Fundación Universitaria San Martín; ²Universidad CES; ³Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES

Abstract— Dengue is a highly prevalent vector-borne viral disease with diverse clinical presentations, ranging from asymptomatic to severe, potentially fatal forms. The pathogenesis remains unclear, there is no specific treatment, and it is uncertain when an individual will develop severe illness. This study aimed to predict dengue clinical presentation in the population of Urabá Antioqueño, Colombia. A prospective observational analytic cohort study was conducted on patients diagnosed with dengue. Patients underwent a complete clinical evaluation, disease diagnosis and seroclassification, co-infection evaluation, and genetic characterization. The dependent variable was the presentation of severe disease associated with clinical symptoms, infection conditions, paraclinical factors, and sociodemographic conditions. A total of 137 dengue patients were included. Most patients presented symptoms such as fever, myalgia, arthralgia, asthenia, fatigue, and chills. Most infections were secondary, and co-infections were identified in the minority. The severe disease occurred in 4.4% of the patients, while 95.6% had uncomplicated dengue. An exploratory analysis was performed using Python. To address the class imbalance, oversampling of severe dengue cases was conducted using SMOTE from sci-kit-learn.

Cross-validation was used to select the best classification model. The Random Forest model was selected, and hyperparameters were adjusted using GridSearchCV. Although the model demonstrated high performance with an AUC of 0.92, the high likelihood of overfitting due to oversampling of the minority class calls for further patient inclusion, particularly those diagnosed with severe disease. We have obtained additional data from more patients with severe dengue and are completing the genetic analysis of polymorphisms in the TNF- α gene. This is aimed at addressing the model's overfitting issue. Although these results are preliminary, they are expected to be finalized by the time of the conference presentation. These findings are valuable in advancing our understanding of severe disease development.

89

Predictors Of Severity In Acute Dengue Infection During The 2019 Epidemic In Brasil

Dos Santos, Barbara^{1,2}; Ganfoli, Flora^{2,3}; Milhim, Bruno H.²; Zini, Nathalf²; Dutra, Gislaíne²; Vasilakis, Nikos^{4,5}; Nogueira, Mauricio^{1,2}; Estofolete, Cássia^{1,2}

¹Hospital de Base de São José do Rio Preto - Funfarme; ²Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto - Famerp; ³Hospital da Criança e Maternidade - HCM Funfarme; ⁴Department of Pathology Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases Center for Tropical Diseases Institute for Human Infections and Immunity CREATE-Neo; ⁵Center for Vector Borne and Zoonotic Diseases

Abstract— Dengue is the most important arbovirus in terms of morbidity and mortality worldwide. The pathogenesis of severe forms is quite complex and involves a series of viral and host interactions. The occurrence of second episode of dengue is classically known as a risk factor for hospitalization and severity, while other conditions have been starting to stand out as additional risk factors. This study aimed to investigate the influence of comorbidities as potential host risk factors for the occurrence of dengue with warning signal (DWS) and severe dengue (SD), by including 769 patients confirmed for dengue by RT-PCR positive and/or NS1 detection during the 2019 epidemic in a hyperendemic region for the virus. Among the patients enrolled, 86.2% of patients presented as dengue without warning signal (DwWS), 12.8% as DWS and 0.9% as SD, according with the WHO Clinical Classification (2009). Besides, 82.7% had history of previous infection by DENV and 2.59% by Zika. Univariate binary logistic regression analysis showed that individuals older than 60 years (OR = 2.19; 95% CI 1.37- 3.52; p = 0.001), those with diabetes mellitus (OR = 2.35; 95% CI 1.31 – 4.20; p=

**VIII Simposio de
ZOOZOSIS**
y enfermedades emergentes y
reemergentes para la región de Urabá
Síndrome febril agudo



icmt
Instituto Colombiano
de Medicina Tropical

CERTIFICA QUE:

JORGE EMILIO SALAZAR

con documento de identidad 71378786

Participó en calidad de ponente en el VIII simposio

**Zoonosis y Enfermedades Emergentes y
Reemergentes para la Región de Urabá**

Apartadó, Antioquia, 25 de agosto 2023

Luis Ernesto Lopez Rojas
Director General ICMT

Margarita Arboleda Naranjo
Coordinadora Sede ICMT Apartadó



MINISTERIO DE CIENCIA,
TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN



GOBERNACIÓN DE ANTIOQUIA
Secretaría Seccional de Salud y
Promoción Social del Antioqueño



SECRETARÍA
DE SALUD



Otorga la presente

CONSTANCIA

A: DR. JORGE EMILIO SALAZAR FLOREZ

Por su distinguida labor y trayectoria académica, así como su excelente ponencia titulada:

“Factores asociados a la presentación del dengue grave”

Reconocido por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría con un total de 1 punto de valor curricular para fines de Educación Médica Continua con la clave **CMCP-PED-S52124**

Emiliano Zapata Mor., 24 de mayo del 2024.

DRA SAMANTHA QUIROZ MARÍN
Encargada del Despacho de la Dirección General
Hospital del Niño Morelense

DRA. MARIEL GUZMÁN MONTES
Encargada de Despacho de la Dirección de
Unidad de Enseñanza e Investigación
Hospital del Niño Morelense

Anexo 5. Dirección de tesis de doctorado



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN DEL ESTADO DE NAYARIT
UNIVERSIDAD DE BAJA CALIFORNIA
18MSU0034E CLAVES DE INCORPORACIÓN OFICIAL 18PSU0028R
UNIVERSIDAD OFICIALMENTE INCORPORADA A LA SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

Tepic, Nayarit; 26 de Octubre de 2022.

ASUNTO: Asignación de
Co-Director (a) de Tesis Doctoral.

WALTER HUMBERTO MONTOYA
CANDIDATO (A) AL GRADO DE DOCTOR (A)

La suscrita **Dra. Alma Rocío Meza Delgado** Coordinadora de Control Escolar de la **Universidad de Baja California**, me dirijo a usted para informarle que, con base en la solicitud presentada ante la **Coordinación Académica**, se le asigna al:

DR. JORGE EMILIO SALAZAR FLORES
CO-DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

Que con su trayectoria académica y experiencia en la investigación científica, generación y aplicación del conocimiento contribuirán significativamente en su formación doctoral.

Es importante que la tesis doctoral se redacte con base en el **MANUAL DE ESTILO y REDACCIÓN de la UBC**, de lo contrario, la tesis no podrá ser autorizada por la institución para su defensa. El plagio no está permitido y está penado, y por tanto constituye un delito en la legislación mexicana; por lo que todo referente en el trabajo de investigación debe citarse la fuente, autoría y propiedad intelectual de la obra literaria que haya sido consultada.

Le envío un cordial saludo y anticipándole éxito en el resultado de su trabajo de investigación.


GOBIERNO DEL ESTADO DE NAYARIT
SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN
UNIVERSIDAD DE
BAJA CALIFORNIA
PARTICULAR
CLAVE: 18PSU0028R
TEPIC, NAYARIT.
DRA. ALMA ROCÍO MEZA DELGADO
COORDINADORA DE CONTROL ESCOLAR

c.c.p. Coordinación Académica

CONSTANCIA DE EXAMEN DE GRADO

La suscrita Dra. Alma Rocío Meza Delgado, Vicerrectora de la Universidad de Baja California, hago CONSTAR que el MTRO. WALTER HUMBERTO MONTOYA presentó el examen de grado ante el TRIBUNAL CIENTÍFICO integrado por

PRESIDENTE: DR. FERNANDO RAFAEL MORALES NÚÑEZ.
SECRETARIO: DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES SALAS URIBE.
VOCAL: DR. EDECIO PÉREZ GUERRA

Quienes fueron los responsables de evaluar la calidad de la investigación y su rigor metodológico, así como los aportes a la ciencia y al estado del arte de la TESIS DOCTORAL titulada:

**“UNA MIRADA A FONDO DE LA VIOLENCIA ESCOLAR,
PREVALENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE AGRESIÓN Y VIOLENCIA
EN LAS INSTITUCIONES EDUCATIVAS DEL MUNICIPIO DE CALDAS,
ANTIOQUIA”**

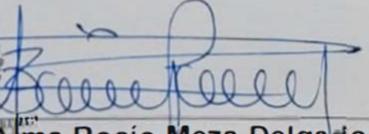
Una vez concluida la DEFENSA DE TESIS DOCTORAL, para obtener el GRADO CIENTÍFICO de DOCTOR EN GERENCIA Y POLÍTICA EDUCATIVA, el JURADO emitió el veredicto y determinó APROBAR al alumno (a):

**POR UNANIMIDAD CON MENCIÓN HONORÍFICA,
Y DISTINCIÓN ACADÉMICA “CUM LAUDE”.**

Una vez aprobada la defensa de Tesis Doctoral, la Universidad de Baja California iniciará la expedición del Grado Académico de DOCTOR EN GERENCIA Y POLÍTICA EDUCATIVA para ser registrado oficialmente ante la Secretaría de Educación del Estado de Nayarit.

Se extiende la presente constancia para los fines legales que al interesado convengan, en la Ciudad de Tepic Nayarit, el día 11 de octubre de 2023.




Dra. Alma Rocío Meza Delgado
VICERRECTORA
GOBIERNO DEL ESTADO DE NAYARIT
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
UNIVERSIDAD DE BAJA CALIFORNIA
RECTORÍA
CLAVE: 18PSU0028R
T.E.P.C., NAYARIT.

c.c.p. Expediente.

Anexo 6. Dirección de trabajo de grado de maestría



Maestría en Microbiología

Medellín, diciembre 13 de 2022

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente me permito informar que el Profesor Jorge Emilio Salazar Flórez, participó como co-tutor del trabajo de Investigación titulado “Tasa de supervivencia a cinco años en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple y sus factores asociados, en una institución prestadora de servicios de salud de Medellín entre 2013 a 2021”.

Dicho trabajo fue presentado por la estudiante Jenifer Cuervo García, el día 24 de noviembre de 2022 como requisito para optar al título de Magister en Microbiología.

Con atención,



Juan Alvaro López Quintero, MSc, PhD
Coordinador Posgrado
Escuela de Microbiología
Universidad de Antioquia

Medellín, junio 23 de 2022

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente me permito informar que el Profesor Jorge Emilio Salazar Flórez, participó como co-tutor del trabajo de Investigación titulado “Caracterización del Síndrome Mielodisplásico y su relación con el sistema internacional de puntuación pronóstica —IPSS— en una institución prestadora de servicios de salud de tercer nivel en Colombia durante 2011 a 2020”.

Dicho trabajo fue presentado por la estudiante Manuela Palacio Lavid, el día 14 de abril de 2023 como requisito para optar al título de Magister en Microbiología.

Con atención,



Juan Alvaro López Quintero, MSc, PhD
Coordinador Posgrado
Escuela de Microbiología
Universidad de Antioquia

Anexo 7. Apoyos a la creación de programas y cursos de formación de investigadores



Medellín, noviembre 02 de 2023

LA DIRECTORA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS

HACE CONSTAR QUE:

El doctor **JORGE EMILIO SALAZAR FLÓREZ**, identificado con cédula 71378786, participó como docente de la Escuela de Graduados en el curso de Electiva II - Bioestadística "Modelos predictivos", ofrecido a los estudiantes del Doctorado en Epidemiología y Bioestadística, entre las fechas del 01 de agosto al 22 del 2023, con una duración de 24 horas, aprobado por el Comité de Currículo y registrados en el Acta N° 17 de julio 13 del 2023 del programa doctoral.

Cordialmente,

Angela Maria Segura C.
ANGELA MARIA SEGURA CARDONA
Directora Escuela de Graduados
Email: escueladegraduados@ces.edu.co
Tel: (57) (4) 444 0555 Ext. 1745

Section/Topic	1	Checklist Item	Page
Title and abstract			
Title	1	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	1
Abstract	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	10
Introduction			
Background and objectives	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	12
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	49
Methods			
Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	51
	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	51
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	51
	5b	Describe eligibility criteria for participants.	52
	5c	Give details of treatments received, if relevant.	-
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	51
	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	-
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	55
	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	-
Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	53
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	76
Statistical analysis methods	10a	Describe how predictors were handled in the analyses.	76
	10b	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	80
	10d	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	80
Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	51
Results			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	83
	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	110
Model development	14a	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	110
	14b	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	111
Model specification	15a	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	115
	15b	Explain how to use the prediction model.	114
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	115
Discussion			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	123
Interpretation	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, and results from similar studies, and other relevant evidence.	121
Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	121
Other information			

Supplementary information	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	-
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	17