

**Sistema General de Regalías  
Regalías para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación**

**Proyecto 8**

**“Evaluación de la eficacia del uso de Metilprednisolona y Pentoxifilina en la  
reducción de la carga de la enfermedad por Dengue”**

**Programa**

**“AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su  
impacto en la sociedad”**

**Investigador principal: ELSA MARINA ROJAS<sup>1</sup>**

**Coinvestigadores: LUIS ÁNGEL VILLAR CENTENO<sup>1</sup>  
JURG NIEDERBACHER VELAZQUEZ<sup>1</sup>  
DORIS SALGADO GARCIA<sup>2</sup>  
JAIRO ANTONIO RODRÍGUEZ RODRIGUEZ<sup>2</sup>  
LYDA OSORIO<sup>3</sup>**

**Investigadores Asociados: MARTHA ROCÍO VEGA VEGA<sup>2</sup>  
ANYELA LOZANO PARRA<sup>1</sup>**

**Consultor Internacional: IRENE BOSCH<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Universidad Industrial de Santander.

<sup>2</sup> Universidad Surcolombiana

<sup>3</sup> Universidad del Valle

<sup>4</sup> Massachusetts Institute of Technology (MIT)

## TABLA DE CONTENIDO

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1. TITULO .....                                                    | 3  |
| 2. RESUMEN EJECUTIVO.....                                          | 3  |
| 3. PALABRAS CLAVE.....                                             | 5  |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O NECESIDAD .....                    | 5  |
| 5. JUSTIFICACION .....                                             | 5  |
| 6. OBJETIVOS .....                                                 | 7  |
| 7. MARCOS DE REFERENCIA.....                                       | 8  |
| 8. ANALISIS SITUACIONAL DE LA TEMATICA DEL PROGRAMA .....          | 12 |
| 9. IDENTIFICACION DE LA POBLACIÓN Y/O AREA TERRITORIAL BENEFICIADA | 13 |
| 10. METODOLOGIA.....                                               | 13 |
| 11. ASPECTOS ÉTICOS.....                                           | 18 |
| 12. PRODUCTOS.....                                                 | 18 |
| 13. RESULTADOS .....                                               | 18 |
| 14. IMPACTOS.....                                                  | 19 |
| 15. COBERTURA / LUGARES DE EJECUCIÓN .....                         | 20 |
| 16. CRONOGRAMA POR FASES .....                                     | 20 |
| 17. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES .....                          | 21 |
| 18. BIBLIOGRAFIA.....                                              | 21 |

## 1. TITULO

Programa: “AEDES - Abordando Áreas Endémicas de Dengue para la disminución de su impacto en la Sociedad”

Proyecto: “Evaluación de la eficacia del uso de Metilprednisolona y Pentoxifilina en la reducción de la carga de la enfermedad por Dengue”

## 2. RESUMEN EJECUTIVO

**Problema de investigación:** El dengue es una arbovirosis que ha incrementado drásticamente su incidencia en las últimas décadas. En Colombia cerca de 25 millones de personas están en riesgo de contagiarse. Durante el 2010, un año epidémico, la letalidad (2.28%) aumentó 7,5 veces respecto al año anterior, superando el índice máximo considerado para esta enfermedad (2%), situación que refleja problemas en la calidad del manejo clínico de los pacientes con esta infección.

Actualmente, el manejo de la enfermedad es sintomático, no existe terapia antiviral específica y aunque es previsible que el uso de inmunomoduladores disminuya la intensidad de la respuesta inflamatoria, su impacto en los desenlaces clínicos es aún incierto. Estudios anteriores que evalúan el uso de corticosteroides y pentoxifilina en pacientes con dengue han mostrado resultados benéficos. Considerando lo anterior y la plausibilidad biológica de que un esteroide de alta potencia y un derivado de xantina administrado tempranamente module la respuesta inmune asociada a la severidad del dengue, cabe preguntarse si la administración de metilprednisolona y pentoxifilina a niños, adolescentes y adultos que consultan a servicios ambulatorios durante los primeros días de enfermedad por probable dengue puede impactar favorablemente el curso de la enfermedad y reducir la carga que esta ocasiona al paciente y los servicios de salud.

**Metodología:** Mediante un Ensayo Clínico Multicéntrico Aleatorizado, Doble-Ciego, se incluirán 4000 sujetos en centros nacionales de 1°, 2°, y 3° nivel de complejidad, mayores de 5 años de edad, con síndrome febril sugestivo de dengue. Mediante aleatorización estratificada, se asignará la intervención de metilprednisolona y/o pentoxifilina o sus placebos. Los centros que acepten vincularse al estudio deberán destinar tiempo parcial de su personal médico (servicios de urgencias o consulta oportuna) para realizar captación, almacenamiento de muestras sanguíneas y verificar del cumplimiento del protocolo del proyecto. Los médicos de cada centro identificarán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y los invitarán a participar en el ensayo. Previo consentimiento informado, se hará una evaluación inicial para determinar si el candidato es elegible para recibir la intervención o no. Si lo es, se tomará una muestra de sangre para procesar un cuadro hemático y una prueba de confirmación de infección por dengue. Durante el examen físico se diligenciará un formato sencillo para la obtención de información relevante. Al finalizar la consulta se ilustrará al paciente y sus familiares acerca de los signos de alarma del dengue y la obligatoriedad de reconsultar ante su aparición o la de cualquier otra complicación, además de las recomendaciones de hidratación y tratamiento sintomático a seguir durante los próximos días. Se hará

seguimiento los días 5-6 y 10, tomando como día cero el momento de la intervención, en los cuales se diligenciará un formato estandarizado en el que se registre información relacionada con los desenlaces del estudio y una toma de muestra. Se realizará una comparación entre los grupos de tratamiento con las pruebas T de Student, Mann-Whitney y chi cuadrado calculándose RR e IC de 95%.

**Resultados esperados:** Se espera encontrar que la administración temprana de la dosis oral única de Metilprednisolona y Pentoxifilina en pacientes con dengue sin signos de alarma reduce la carga de la enfermedad en términos de hospitalización y morbi-mortalidad.

## ABSTRACT

**Research Problem:** Dengue disease is an arbovirus whose incidence has increased dramatically in recent decades. In Colombia about 25 million of people are in risk of becoming infected. During 2010, the lethality (2.28%) increased 7.5 times as we compared to the 2009, exceeding the maximum rate considered for this disease (2%), a situation that reflects problems in the quality of clinical management of patients with this infection. Currently the management of the disease is symptomatic; there is no specific antiviral therapy. It is expected that the use of immunomodulators decrease the intensity of the inflammatory response but its impact on clinical outcomes remains unclear. Previous studies that evaluate the use of corticosteroids in dengue patients have shown beneficial results. Considering this and the biological plausibility that the early use of a high-powered steroid, modulate early immune response associated with the severity of dengue, we could think that the administration of methylprednisolone in children, adolescents and adults consulting in outpatient services during the first days of probable dengue disease, can impact favorably the course of the disease and reduce costs to the health system.

**Methodology:** Using a Clinical, Multicenter, Randomized, Double-Blind, trial, we will include 2800 subjects in national centers of 1, 2, and 3 rd level of complexity. This subject will be over 5 years with febrile illness suggestive of dengue. Using stratified randomization, we will assign the intervention of methylprednisolone or placebo. Centers who accept to be part of study should organize its medical staff and prepare them for collection, storage of blood samples and should verify compliance of the project protocol. The attending physicians will identify patients who met the inclusion criteria and will invite them to participate in the trial with a previous informed consent. They will practice an initial evaluation to determine if the candidate is eligible to receive the intervention or not. If the subject is eligible the Medical doctor will take a blood sample for a complete hemogram, and will practice a diagnostic test for confirmation of dengue infection. During the physical examination, a simple format will be use for obtaining relevant information. The medical physician will be illustrate to the patient and their families about the warning signs of dengue and will explain the recommendations of hydration and symptomatic treatment. Subjects will be follow up on days 5-7 and 10, those days the medical doctor will use a standardized format to register information related to the outcomes of the study through a structured survey and sampling. There will be a comparison between the treatment groups with the Student T test, Mann-Whitney and Chi-square calculating a RR of 95%.

**Expected Results:** We expect to find that early administration of methylprednisolone in patients with dengue no warning signs, reduces the risk of disease in terms of hospitalization and morbi-mortality.

### 3. PALABRAS CLAVE

Dengue, metilprednisolona, pentoxifilina, tratamiento, inmunomodulador, citoquinas, TNF- $\alpha$ , ensayo clínico multicéntrico aleatorizado.

### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O NECESIDAD

El dengue es una arbovirosis que ha incrementado drásticamente su incidencia en las últimas décadas<sup>1</sup>. En Colombia cerca de 25 millones de personas están en riesgo de contagiarse, siendo una de las patologías infecciosas de mayor carga social y económica en el país<sup>2</sup>. Durante el 2010, un año epidémico, se reportó al Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud 157.152 casos de Dengue, de los cuales, 9.482 fueron considerados casos severos de la enfermedad, con 217 muertes atribuibles a ella; como resultado la letalidad (2.28%) aumentó 7,5 veces respecto al año anterior, superando el índice máximo considerado para esta enfermedad (2%). Los casos fatales se presentaron en la mayoría de los departamentos del país indicando alto nivel de transmisión en diferentes regiones y problemas en la calidad del manejo clínico de los pacientes con Dengue (PAHO, 2010)<sup>3</sup>.

Clínicamente, la infección tiene amplio espectro, incluye desde cuadros leves que pueden ser autolimitados, hasta cuadro graves en aproximadamente el 15% de los casos, llegándose a presentar hasta un 2.5% de desenlaces fatales. Este porcentaje se podría reducir hasta un 98% realizando un manejo adecuado de la enfermedad<sup>4</sup>.

Hasta ahora el tratamiento del dengue se fundamenta en el uso de medidas de soporte hídrico, reposo, manejo sintomático con acetaminofén y precaución en el uso de ciertos fármacos como el ácido acetil salicílico, AINES y dipirona que pueden aumentar el riesgo de sangrado e inducir descenso de conteo plaquetario entre otros efectos<sup>5, 6</sup>.

En este escenario, se requiere de nuevas alternativas terapéuticas orientadas a disminuir la morbilidad, mortalidad y los costos de atención que genera la enfermedad para los servicios de salud.

### 5. JUSTIFICACION

El dengue es una arbovirosis que ha incrementado drásticamente su incidencia en las últimas décadas<sup>1</sup>. Aproximadamente 2,5 millones de personas residen en países endémicos<sup>7</sup>. En el 2010, se presentó el mayor brote de dengue en América con 1.8 millones de casos notificados (44.656 de estos graves), de los cuales el 65% se concentraron en el cono sur; durante este año, 1.167 personas fallecieron por complicaciones de la enfermedad<sup>8</sup>. En Colombia cerca de 25 millones de personas están en riesgo de contagiarse, siendo una de las patologías infecciosas de mayor carga social y económica en el país<sup>9</sup>. Durante el 2010, un año epidémico, se reportó al Sistema

Nacional de Vigilancia (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud 157.152 casos de Dengue (9.482 casos severos), con 217 muertes atribuibles a ella; como resultado la letalidad (2.28%) aumentó 7,5 veces respecto al año anterior, superando el índice máximo considerado para esta enfermedad (2%). Los casos fatales se presentaron en la mayoría de los departamentos del país indicando alto nivel de transmisión en diferentes regiones y problemas en la calidad del manejo clínico de los pacientes con Dengue<sup>3</sup>.

Hasta ahora el tratamiento del dengue se fundamenta en el uso de medidas de soporte hídrico, reposo, manejo sintomático con acetaminofen y precaución en el uso de ciertos fármacos como el ácido acetil salicílico, la dipirona y otros AINES que pueden aumentar el riesgo de sangrado e inducir descenso de conteo plaquetario, entre otros efectos<sup>5, 6</sup>.

Dado que la respuesta inflamatoria mediada por células T y la inmunopotenciación generada por anticuerpos contra el virus dengue hacen parte de los mecanismos patogénicos por los cuales se desarrollan las complicaciones de dengue grave y la muerte<sup>11</sup> y asumiendo la acción inmunomoduladora de los corticoides por su capacidad de suprimir la migración de polimorfonucleares, desacelerar la activación de linfocitos y revertir el incremento patológico de la permeabilidad capilar, desde 1975 se han realizado estudios para evaluar su utilidad en el manejo de los pacientes con dengue, pero no se ha logrado demostrar su beneficio<sup>12, 13</sup>.

Recientemente, se ha publicado un metanálisis sobre el uso de corticoides en dengue<sup>14</sup>, este incluye los 4 ensayos clínicos aleatorizados encontrados tras una cuidadosa búsqueda sistemática de la información, todos realizados en niños hospitalizados bajo el diagnóstico de síndrome de choque. Al comparar los resultados de la intervención en los pacientes tratados con corticoides con el grupo placebo el metanálisis no encontraron diferencias en los desenlaces de mortalidad (RR 0,68, IC 95% 0,42-1,11; 284 participantes, 4 estudios), necesidad de transfusiones (RR 1,08, IC 95% 0,52-2,24, 89 participantes, 4 estudios) o complicaciones como convulsiones o hemorragia pulmonar (RR 6,79 IC 95% 0,36-126,24, 63 participantes, 1 estudio); por lo anterior sus autores recomiendan que estos medicamentos no se utilicen en pacientes con dengue a menos que esto sea bajo el contexto de un ensayo clínico<sup>14</sup>. Simultáneamente, se ha publicado un ensayo clínico que incluye 100 niños hospitalizados con trombocitopenia ( $<50.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>) en el que la administración intravenosa de dexametasona a bajas dosis en 3 ocasiones durante 24 horas no modifica el desenlace primario (incremento significativo del conteo plaquetario) entre el grupo intervenido y su placebo<sup>15</sup>.

Todos los estudios mencionados se han realizado en grupos relativamente pequeños de pacientes pediátricos de origen asiático, con más de 4 días de enfermedad y manejados en el ámbito hospitalario (la mayoría en unidades de cuidado intermedio o crítico) debido a la gravedad de la enfermedad. Las intervenciones vía parenteral han utilizado dosis variables de diferentes esteroides (hidrocortisona, dexametasona, solo en un caso metilprednisolona, de mayor potencia). Estos resultados negativos que podrían deberse a un bajo tamaño de muestra, a que tienen un valor restringido y no pueden inferirse a pacientes con dengue en fases tempranas de la enfermedad o que pertenecen a otros grupos de edad.

Como contribución preliminar a la solución de esta pregunta previamente hemos conducido un estudio de un solo centro para evaluar la eficacia y seguridad de la administración oral de una dosis de Metilprednisolona en dengue para reducir el riesgo de hemorragias espontáneas, derrames serosos e hipotensión en pacientes  $\geq 5$  años de edad, que consultan durante la fase febril de un cuadro clínico tipo dengue<sup>16</sup>. Previo

consentimiento informado se aleatorizarán por estratos 189 sujetos que reunieron estos criterios recibieron una dosis oral única de aproximadamente 1.5mg/kg de metilprednisolona o su placebo. Después de intervenido se realizó un control médico diario hasta ocho días después del inicio de la enfermedad. Se identificó una mayor incidencia de sangrado espontáneo (36,78% vs 51,65%, RR: 0,71, IC 95% 0,5–1,0, p=0,046) en el grupo control comparado MP. También se observó mayor hospitalización en el grupo control que en el de MP (16,48% vs 10,34%), más horas de hospitalización (55,07h vs 37,28h). No hubo efectos adversos severos atribuibles a las intervenciones. Estos resultados sugieren un efecto benéfico de la administración de MP en etapas tempranas del dengue que requieren ser corroboradas en estudios multicéntricos.

Por otra parte, ha sido reportado en pacientes con infección aguda por dengue elevados niveles de TNF $\alpha$  en suero, siendo mayor el incremento en los casos severos en comparación con los casos leves<sup>17-21</sup>. Si esta citoquina y probablemente sus receptores juegan un papel importante en la presentación de las formas severas de la enfermedad, el uso de medicamentos con actividad anti-TNF $\alpha$  pudiera ofrecer una oportunidad para los pacientes, como ya se demostró en modelos experimentales en animales<sup>20</sup>.

La Pentoxifilina, es un inhibidor de la fosfodiesterasa, que disminuye el gen de transcripción de TNF $\alpha$ , además de afectar múltiples pasos en la vía de citoquinas/quimoquinas por inhibición directa o indirecta de TNF $\alpha$ <sup>20,22</sup>. Estudios individuales y estudios pilotos de pentoxifilina en estetaosis hepática no alcohólica han sugerido que la terapia anti-inflamatoria tuvo efectividad bioquímica y mejoría en inflamación sistémica mediada por citoquinas (por ejemplo reduce niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6)<sup>23</sup>. En prematuros con sepsis, la cual tiene patogénesis similar a la malaria severa, la infusión continua de pentoxifilina disminuye la mortalidad<sup>24</sup>. Recientemente se ha comprobado que la pentoxifilina posee una capacidad terapéutica para algunas enfermedades mediadas por citoquinas, incluyendo la dermatitis de contacto irritativo y alérgico, el SIDA, la toxicidad relacionada con trasplantes, y el choque séptico, por su acción inhibitoria del TNF- $\alpha$ <sup>25</sup>. La pentoxifilina puede considerarse un complemento terapéutico muy eficaz en ciertas patologías debido pues a su acción hemorreológica, protectora del endotelio, inmunomoduladora, antiinflamatoria y reguladora de la hipercoagulabilidad.

Considerando lo anterior y la plausibilidad biológica de que un esteroide de alta potencia y un derivado de xantina administrados tempranamente modulen la respuesta inmune asociada a la severidad del dengue, cabe preguntarse si la administración de metilprednisolona y/o pentoxifilina a niños, adolescentes y adultos que consultan a servicios ambulatorios durante los primeros días de enfermedad por probable dengue y sin signos de alarma u otros criterios de hospitalización (Guía OMS, 2009) puede impactar favorablemente el curso de la enfermedad y reducir la carga que esta ocasiona al paciente y los servicios de salud.

## 6. OBJETIVOS

### Objetivo General

Evaluar en pacientes mayores de 5 años con diagnóstico clínico de dengue no complicado la eficacia, seguridad y costo-efectividad de la Metilprednisolona y/o Pentoxifilina frente a sus placebos en la reducción de la carga de la enfermedad en términos de hospitalización y morbi-mortalidad.

### Objetivos Específicos

- Establecer si existen diferencias en el retorno a consulta médica y la indicación de hospitalización de acuerdo a las Guías de la OMS vigentes (2009) en pacientes con sospecha clínica de dengue intervenidos con Metilprednisolona (MP) y/o Pentoxifilina (PF) frente al placebo
- Establecer si existen diferencias en la frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria, incidencia de complicaciones y desenlace final (recuperación o muerte) en pacientes con sospecha clínica de dengue intervenidos con MP y/o PF frente al placebo.
- Estimar costo-efectividad de la intervención considerando los costos directos de atención.

## 7. MARCOS DE REFERENCIA

### Virus Dengue

El Virus Dengue (VD) es miembro de la familia *Flaviviridae*, grupo de virus envueltos, icosaédrico, con un genoma constituido por ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, con 4 serotipos: VDEN 1, VDEN 2, VDEN3 y VDEN 4; los cuales exhiben características antigénicas y serología diferentes, y con variantes genéticas dentro de un mismo serotipo relacionadas con la virulencia y la procedencia geográfica de la cepa<sup>26</sup>.

El virión es infeccioso y está compuesto por 6% de ARN, 66% de proteínas, 9% de carbohidratos y 17% de lípidos. El genoma tiene una longitud de 9500 a 12500 nucleótidos, y da lugar a 3 proteínas estructurales: la proteína E de envoltura, prM de membrana y la proteína C de cápside y a 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5)<sup>27</sup>.

### Ciclo de transmisión

Brancott (1906) identificó por primera vez al mosquito *Aedes aegypti* como el vector del Dengue y actualmente es el principal vector de esta enfermedad en América<sup>28</sup>. Los cuatro serotipos del virus han sido aislados de mosquitos infectados naturalmente de esta especie; pero, otras especies como *Aedes albopictus*, *A. albifasciatus*, *A. mediovittatus*, *A. polinesiesis*, *A. scutellaris* y *A. niveus* pueden también mantener la transmisión<sup>29</sup>.

El ciclo endémico y epidémico del virus Dengue es mantenido por el vector a través de la transmisión mosquito-hombre-mosquito, siendo el humano el huésped definitivo y reservorio del virus. La intensidad y tiempo de la transmisión dependen de la abundancia del vector y la presencia de humanos infectados con títulos altos de viremia, la cual comienza un día antes de la fiebre y se extiende hasta 6 u 8 días después del inicio de la enfermedad.

Luego de la picadura del mosquito y la introducción del virus en la piel del hospedero, sigue un periodo de incubación viral inaparente que puede variar entre 2 a 7 días. Al cabo de este tiempo la enfermedad comienza a manifestarse abruptamente con fiebre, cefalea y malestar general.

### Patogénesis

La patogénesis del dengue se puede explicar por las siguientes dos teorías. La primera, sugiere que las cepas más virulentas del virus Dengue causan las manifestaciones de severidad. La segunda, indica que la sintomatología es mediada por la respuesta inmune del huésped.

La respuesta inmune juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. La infección con uno de los cuatro serotipos del virus Dengue puede proveer inmunidad a largo plazo para ese serotipo. En una infección secundaria con otro serotipo del virus hace que se forme un “complejo virus-anticuerpo” por la combinación de los anticuerpos existentes por la infección previa. Este complejo promueve el crecimiento del virus en celular mononucleares activando el sistema del complemento<sup>37</sup>. Las citoquinas TNF, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, e IFN, junto con el Complemento están significativamente más elevados en los pacientes con dengue grave al compararlo con los dengues no graves. Sin embargo, los mecanismos exactos que conducen a una mayor permeabilidad vascular y la trombocitopenia no se conocen<sup>38</sup>.

El TNF $\alpha$  es la citoquina primaria implicada en la patogénesis de dengue, actúa localmente activando macrófagos, pero sistémicamente puede ser la responsable de la fuga vascular<sup>26, 36</sup>. Se encuentra aumentado en monocitos infectados por VD y las células muestran permeabilidad aumentada en respuesta a los superantígenos producidos por los macrófagos infectados.

Dada la evidencia del aumento de TNF  $\alpha$  en pacientes con dengue grave combinado con la evidencia in vitro y estudios animales, se asocia fuertemente al TNF  $\alpha$  con la patogénesis de la infección por VD<sup>26, 33,34</sup>.

Las características del dengue son la fuga vascular, trombocitopenia y coagulopatía:

Fuga vascular: La infección por virus dengue causa disfunción en la célula endotelial. La regulación de ICAM – 1 en la célula endotelial y la generación de quimoquinas aumentan la adherencia a neutrófilos y células mononucleares lo cual lleva a más daño celular<sup>17, 30</sup>. Además, la interleuquina 6 es una citoquina muy importante para la producción de anticuerpos y sus niveles en el plasma pueden ser usados como marcadores tempranos de fuga vascular<sup>31</sup>.

Trombocitopenia: la trombocitopenia podría estar asociada a lo siguiente: anticuerpos anti-dengue pueden reaccionar con plaquetas y células endoteliales, esta unión con las plaquetas induce lisis plaquetaria; sumado esto, la activación del complemento también induce su lisis o apoptosis<sup>26, 31, 32</sup>. Conjuntamente, se ha sugerido que el virus induce una supresión de la médula ósea con disminución de síntesis de plaquetas favoreciendo trombocitopenia.

Coagulopatía: La coagulopatía asociada con la infección de VD se encuentra bien descrita, pero el mecanismo no se encuentra completamente aclarado. El dengue es un virus hepatotrófico, puede causar lesión directa del hepatocito al replicarse en él y conllevar a hepatitis<sup>33</sup>. Al ser el hígado el sitio de producción de factores de coagulación su síntesis se ve afectada, reduciendo sus niveles, y aumentando su consumo; asimismo,

la interleuquina 6 puede disminuir la producción de factor XII, el primer factor de la cascada de coagulación<sup>34</sup>. La prolongación del PTT en pacientes con dengue se produce probablemente por la síntesis alterada del factor XII en el Hígado. El Sangrado severo raramente ocurre en niños (casi siempre asociado con choque profundo) y no se han visto complicaciones trombóticas. Un aumento de la actividad del TTP y la reducción de las concentraciones de fibrinógeno son causa de sangrado además de la trombocitopenia<sup>35</sup>.

### **Curso Clínico de la Enfermedad**

Según la “Guía de atención para enfermos en la región de las Américas, 2009” el curso clínico de la enfermedad tiene tres fases principales.

Fase Febril: Generalmente, los pacientes desarrollan fiebre alta y repentina, esta fase febril aguda dura de 2 a 7 días y suele acompañarse de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular. En la fase febril temprana, puede ser difícil distinguir clínicamente de otras enfermedades febriles agudas.

Fase Crítica: Cerca de la desaparición de la fiebre, ocurre por lo general, en los primeros 3 a 7 días de la enfermedad, puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente con los niveles del hematocrito, puede asociarse con hemorragia de las mucosas nasal (epistaxis) y de las encías (gingivorragia), así como con sangrado vaginal en mujeres en edad fértil (metrorragia o hipermenorrea). En este punto, los pacientes sin un gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. El derrame pleural y la ascitis pueden ser clínicamente detectables en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de líquidos administrados. El aumento del hematocrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o presión de pulso, y la caída de la presión arterial media, reflejan la intensidad de la extravasación de plasma. El choque ocurre cuando un volumen crítico de plasma se pierde por extravasación. Casi siempre es precedido por signos de alarma. Cuando se produce el choque, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Si el período de choque es prolongado o recurrente, resulta en la hipoperfusión de órganos que da como resultado su deterioro progresivo, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. Las hemorragias en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden hacerlo en el pulmón o en el sistema nervioso central. El compromiso grave de diferentes órganos, como la hepatitis grave, la encefalitis, la miocarditis y la hemorragia profusa, también puede desarrollarse sin extravasación evidente de plasma o choque.

Fase de Recuperación: Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica (la cual no excede las 48 a 72 horas), pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, el cual regresa del compartimiento extravascular al intravascular. Hay una mejoría del estado general, se recupera el apetito, mejoran los síntomas gastrointestinales se estabiliza el estado hemodinámico, y se incrementa la diuresis. La dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento, si es excesiva o prolongada la administración de líquidos intravenosos, durante la fase crítica o la de recuperación. También, puede dar lugar a edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.

### **Clasificación Clínica de la Enfermedad**

Según la Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue del Ministerio de Protección Social, 2009, clasifican las manifestaciones clínicas de la siguiente manera:

**Dengue Sin Signos de Alarma:** Paciente que presenta una enfermedad febril aguda de hasta siete días, acompañada de 2 o más de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, postración, exantema, petequias o test positivo del torniquete, leucopenia, y que además tenga antecedente de desplazamiento (hasta 15 días antes del inicio de síntomas) o que resida en un área endémica de dengue.

**Dengue Con Signos de Alarma:** Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica. Dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, irritabilidad, hepatomegalia mayor de 2cm, aumento del hematocrito junto con rápida caída de las plaquetas.

**Dengue Grave:** Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios: choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas; sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes, o compromiso grave de órganos.

### **Intervenciones por evaluar**

#### **Metilprednisolona**

La Metilprednisolona, perteneciente al grupo de corticosteroides con acción sistémica. Esta sustancia tiene un amplio uso terapéutico, con indicaciones precisas sustentadas en ensayos clínicos. Se contempla como un agente inmunosupresor y anti-inflamatorio en el manejo de enfermedades hematológicas, alérgicas, inflamatorias, neoplásicas y autoinmunes. Su mecanismo de acción y razón por la cual se ha escogido para este ensayo, es la modulación de la inflamación al suprimir la migración de polimorfonucleares y disminuir la permeabilidad capilar. Las características de farmacocinética ya se han evaluado, siendo el volumen de distribución de 0.7 a 1.5L/kg, vida media plasmática de 3 a 5 horas, efecto pico a las dos horas luego de administración oral y una duración de acción de 30 horas. Está contraindicado en hipertiroidismo, cirrosis, osteoporosis, hipertensión, tromboflebitis, diabetes, úlcera péptica, trastorno psiquiátrico (esquizofrenia, depresión, psicosis). Se desconoce la frecuencia de efectos adversos menores, sin embargo, la mayoría de ellos están relacionados con el uso prolongado y a altas dosis. La frecuencia de eventos mayores es inferior a 1% y no ponen en riesgo la vida. En la clasificación de seguridad durante gestación se ha catalogado en una categoría B (No evidencia de riesgo en humanos)<sup>39</sup>.

#### **Pentoxifilina**

La Pentoxifilina es un derivado de las metilxantinas con propiedades similares a la teobromina, cafeína y teofilina. Es inhibidora de la fosfodiesterasa, antagoniza competitivamente con la adenosina, modifica la distribución del calcio intracelular, inhibe los procesos de reparación del ADN y modula la producción de algunas prostaglandinas<sup>20</sup>. Esta fue inicialmente desarrollada para incrementar la deformidad de los eritrocitos e incrementar el flujo sanguíneo en la microvasculatura, lo que permite una mejoría en las

características reológicas, tales como, la deformidad de los eritrocitos, viscosidad de la sangre, agregación paqueteria y concentración de fibrinógeno en el plasma. Además de la acción anteriormente nombrada, la pentoxifilina actúa disminuyendo el gen de transcripción de TNF- $\alpha$ , afectando múltiples pasos en la vía de citoquinas/quimoquinas por inhibición directa o indirecta de TNF- $\alpha$ <sup>22</sup>. A diferencia de otros fármacos del mismo grupo, la pentoxifilina posee mínimos efectos cardíacos. Puede administrarse por vía oral o intravenosa. Su absorción intestinal es rápida, alcanzando picos plasmáticos al cabo de unas tres horas. Este fármaco se metaboliza en los eritrocitos y en el hígado, eliminándose al cabo de una vida media de tres horas aproximadamente. Existe un extenso reciclaje entero hepático de sus metabolitos, entre ellos el M1 y M5 que son activos. Más del 90% de la pentoxifilina absorbida se excreta por la orina en forma de seis productos metabólicos. La pentoxifilina ha sido usada de forma segura para el tratamiento de otras condiciones médicas tales con enfermedad hepática relacionada con alcohol. Se ha observada marcada mejoría en la mortalidad y en síndrome hepatorenal. La mayor parte de los efectos adversos de la pentoxifilina se localizan en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central; entre estos efectos se incluyen: dispepsia, náuseas, vómitos, flatulencia, cefalea, todo ello dosis-dependiente. No suelen observarse alteraciones de laboratorio exceptuando el descenso del fibrinógeno plasmático<sup>20</sup>.

## 8. ANALISIS SITUACIONAL DE LA TEMATICA DEL PROGRAMA

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos, de rápida propagación en áreas tropicales y subtropicales, más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico. Su agente etiológico, el virus Dengue es un arbovirus transmitido por el *Aedes aegypti* con cuatro serotipos, todos capaces de producir infección y enfermedad<sup>1, 4</sup>. En el 2010, se presentó el mayor brote de dengue en América con 1.8 millones de casos notificados (44.656 de estos graves), de los cuales el 65% se concentraron en el cono sur; durante este año, 1.167 personas fallecieron por complicaciones de la enfermedad<sup>8</sup>. En Colombia cerca de 25 millones de personas están en riesgo de contagiarse, siendo una de las patologías infecciosas de mayor carga social y económica en el país<sup>9</sup>. Durante el 2010, un año epidémico, se reportó al Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud 157.152 casos de Dengue, de los cuales, 9.482 fueron considerados casos severos de la enfermedad, con 217 muertes atribuibles a ella; como resultado la letalidad (2.28%) aumentó 7,5 veces respecto al año anterior, superando el índice máximo considerado para esta enfermedad (2%). Los casos fatales se presentaron en la mayoría de los departamentos del país indicando alto nivel de transmisión en diferentes regiones y problemas en la calidad del manejo clínico de los pacientes con Dengue<sup>3</sup>.

La carga de la enfermedad en las áreas endémicas es muy elevada, sobrepasando otras enfermedades virales, como el virus del papiloma humano o el rotavirus. Sin considerar los gastos generados por las actividades de fumigación, se estima que los costos directos e indirectos generados por la enfermedad en América son 2.1 billones de dólares anuales, con una pérdida promedio de 72,277 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)<sup>40</sup>.

El 78.5% de los casos de dengue reportados al hasta la semana 52 del año anterior proceden de 9 departamentos del país: Antioquia, Valle, Santander, Risaralda, Tolima, Quindío, Norte de Santander, Huila y Meta<sup>3</sup>.

## 9. IDENTIFICACION DE LA POBLACIÓN Y/O AREA TERRITORIAL BENEFICIADA

En el territorio nacional hay aproximadamente 25 millones de personas en riesgo de infectarse por dengue, distribuidos en 620 municipios endémicos. Se espera que con el Programa AEDES, el proyecto se desarrolle en 8 municipios endémicos de Colombia vinculadas a la red de conocimiento del programa (Bucaramanga, Barrancabermeja, Cali, Pereira, Yopal, Villavicencio, Neiva y Cúcuta).

## 10. METODOLOGIA

### a) Pregunta de Investigación.

¿En pacientes mayores de 5 años con diagnóstico probable de dengue que consultan en las primeras 48 a 96 horas del inicio de la enfermedad, la administración de Metilprednisolona y/o Pentoxifilina es eficaz, segura y costo efectiva para reducir la aparición de indicaciones de hospitalización, la frecuencia de la misma, su duración y morbilidad-mortalidad?

### b) Diseño del Estudio

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, factorial 2x2.

### c) Población

Pacientes ambulatorios mayores de 5 años, con fiebre de 48 a 96 horas de evolución sin foco aparente y cuadro clínico compatible con el diagnóstico de dengue de acuerdo a los criterios establecidos en las Guía de Dengue OMS 2009.

### d) Criterios de Exclusión

Se excluirán del estudio aquellos sujetos que presenten cualquiera de las siguientes características:

- Vómito persistente, dolor abdominal intenso, signos clínicos de derrame pleural o ascitis, hipotensión postural, síncope, presión de pulso menor a 20 mm Hg, extremidades frías y húmedas, letargo, irritabilidad o agitación, sangrado espontáneo de mucosas (epistaxis, gingivorragia, sangrado vaginal), anuria por más de 6 horas, hepatomegalia o ictericia. De acuerdo a los criterios clínicos de hospitalización, según Guía OMS 2009.
- Embarazo o lactancia y otras circunstancia o condición clínica que a criterio médico tratante no deba recibir esteroides.
- Pacientes que están bajo tratamiento de xantinas, que interfieran con la pentoxifilina.
- Haber visitado alguna zona endémica de malaria en los últimos 30 días.

- Circunstancias sociales que impidan el seguimiento del potencial efecto de la intervención (Residir solo, imposibilidad para acceder de nuevo al centro de atención)

**e) Muestreo y Tamaño de la Muestra**

El muestreo será consecutivo en cada centro participante. Para la estimación del tamaño de muestra se tendrá en cuenta que estudios previos realizados en pacientes con síndrome febril agudo tipo dengue que consultan en centros que serán incluidos en el estudio e indican una incidencia del 20% de uno o más de los eventos considerados como criterios de hospitalización en la nueva Guía de manejo de la OMS<sup>10</sup>. Asumiendo esta proporción como la de eventos esperados en los pacientes asignados a placebo y una pérdida total del 10% de sujetos durante el seguimiento, se estima que 1000 participantes por grupo permitirán identificar (con un poder del 80% y un alfa del 5%) un tratamiento eficaz (diferencia absoluta  $\geq 4\%$ , diferencia relativo  $\geq 20\%$ ) en la población intervenida con MP respecto al control.

**f) Centros de Estudio**

Se espera que con el Programa AEDES, el proyecto se desarrolle en centros de 1°, 2° y 3° nivel de complejidad, ubicados en diferentes regiones endémicas de Colombia, vinculadas a la red de conocimiento del programa.

**g) Tiempo del Estudio**

Asumiendo un número de ciudades incluidas de 7 y un nivel promedio de reclutamiento de 286 sujetos/año, el estudio requeriría 3 meses para adecuación de los centros, 24 meses para el reclutamiento y 12 meses adicionales para el procesamiento, análisis de información y elaboración de productos.

**h) Reclutamiento y Primera Evaluación**

La captación de los sujetos estará a cargo de médicos y el equipo de salud de los servicios de urgencias o consulta oportuna que laboren en aquellos centros que acepten participar en el estudio. Un profesional de cada centro será el responsable de realizar el seguimiento al proceso de reclutamiento, y verificar el cumplimiento del protocolo.

Los médicos, identificarán los pacientes con cuadro febril agudo sin foco aparente y los invitará a participar en el estudio. Si el individuo ó en el caso de menores de 18 años, sus padres o tutores legales aceptan, se procederá a ejecutar el proceso de consentimiento informado, (ANEXO 2) junto con una evaluación inicial para determinar si el candidato es elegible para el ensayo. Si lo es, se obtendrán muestras de sangre para procesar un cuadro hemático (en el caso que el paciente no cuente con unos realizados en las últimas 24 horas) y para realizar pruebas diagnósticas sensible y específica para la confirmación de infección por dengue.

La solicitud de la realización de pruebas adicionales (AST, ALT, PT, PTT, entre otras) quedará sujeta al criterio médico y al nivel de complejidad del centro de atención.

Durante el examen físico se diligenciará un formato sencillo para la obtención de información relevante. Se le entregará a los sujetos o sus padres/tutores las intervenciones con las indicaciones de dosificación a seguir (ver el ítem intervención) en el hogar. Al finalizar la consulta se ilustrará al paciente y sus familiares acerca de los signos de alarma del dengue y la obligatoriedad de reconsultar ante su aparición o la de cualquier otra complicación; adicionalmente se darán recomendaciones sobre el

tratamiento de acetaminofen como analgésico único a utilizar y el plan de hidratación que el paciente debe seguir durante los próximos días.

#### **i) Aleatorización**

La aleatorización se realizará de manera estratificada, en bloques de 4. Los estratos se harán teniendo en cuenta la edad y el conteo de plaquetas obtenido en un hemograma practicado en las últimas 24 horas. Para la definición de los estratos se han considerado factores demográficos y de laboratorios asociados a un diferente riesgo de complicaciones para dengue; estos son:

- Pacientes <15 años con  $>100.000$  plaquetas/  $\text{mm}^3$ .
- Pacientes  $\geq 15$  años con  $>100.000$  plaquetas/  $\text{mm}^3$ .
- Pacientes <15 años con  $\leq 100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ .
- Pacientes  $\geq 15$  años con  $\leq 100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ .

Con el fin de mantener en cada estrato un balance de las cantidades de pacientes tratados con cada tipo de intervención, la aleatorización se realizará en bloques de 4, de tal forma que por cada 4 pacientes intervenidos en un estrato específico se tendrá 1 paciente tratado con placebo y 1 con MP. Con estas cuatro posibilidades se pueden generar hasta 24 permutaciones de bloques de cuatro, que se enumerarán de 1 a 24. Posteriormente se generará en el computador 4 listas de 25 bloques seleccionada aleatoriamente con reemplazo. Esto generará entonces 100 códigos de tratamiento para cada estrato. Este procedimiento se realizará para cada centro de captación. De tal forma que el médico de cada centro tendrá en su poder 4 listas aleatorias que aplicará a cada uno de los estratos.

Una vez se evalúe el paciente, este acepte participar en el estudio y el médico verifique los criterios de inclusión y de exclusión, el individuo será clasificado en un estrato de acuerdo a sus datos de hemograma y edad y se le administrará la intervención empleando consecutivamente la lista correspondiente.

#### **j) Enmascaramiento**

Con el fin de mantener el ciego, las listas de números serán generadas por el centro de referencia del estudio, durante el periodo de recolección de la información. Así mismo solo el coordinador del estudio conocerá que intervenciones corresponde a cada código: los médicos y el equipo de salud de cada centro que da seguimiento al paciente desconocerán los detalles del proceso de aleatorización garantizándose una evaluación ciega de la evaluación.

#### **k) Intervención**

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

- Metilprednisolona (dosis oral única) y Placebo (seis dosis orales con diferencia de 8 horas)
- Pentoxifilina (seis dosis orales con diferencia de 8 horas) y Placebo (similar a la Metilprednisolona)
- Metilprednisolona y Pentoxifilina (en dosificaciones ya descritas).
- Los dos placebos en las mismas dosificaciones.

**Metilprednisolona:** La dosis única será de aproximadamente **1.5 mg/kg**. Su presentación será tabletas de medrol® (metilprednisolona de Pfizer de 16 mg) empacadas en cápsulas de gelatina para conservar el enmascaramiento. La intervención se administrará de acuerdo esquema. (ANEXO 1)

**Pentoxifilina:** Las dosis en niños de 10- 30 kg es de 200 mg, en niños y adultos >30 kg de 400 mg, administradas cada 8 horas vía oral durante 2 días. Su presentación fue tabletas de tentral® (pentoxifilina de Sanofi-Aventis de 400 mg) empacadas en cápsulas de gelatina para conservar el enmascaramiento.

**Placebos:** El placebo será suministrado por las casas farmacéuticas productoras de la molécula original y tendrán características similares a las del producto activo.

### **l) Seguimiento**

Después de la intervención el médico hará una llamada telefónica entre el 5° y 6° día (tomando como día cero el momento de la intervención) en el que indagará al sujeto o sus familiares sobre el estado de salud de este, si completo el esquema de la intervención (en el caso de la pentoxifilina), si desarrollo alguno de los signos de alarma establecidos por la Guía de Dengue de la OMS 2009 y si requiere retornar al servicio médico. Durante esta llamada se diligenciará una lista de chequeo estandarizada, para este procedimiento.

A los 10 días, se citará nuevamente al sujeto para realizar una anamnesis y un examen físico completo con el fin de hallar desenlaces y de detectar efectos adversos de los fármacos. Además, se tomará una muestra convaleciente destinada para las pruebas diagnósticas de dengue.

Se considerará con pérdida de seguimiento cuando el sujeto no conteste la llamada telefónica, ni vuelva a la consulta estipulada en el días 10 después de la intervención.

Durante el desarrollo del estudio de un 20% de los sujetos del estudio que presenten el desenlace se obtendrá una muestra adicional en el momento de la aparición de la complicación y así determinar potenciales cambios en los niveles de TNF- $\alpha$  y su asociación con el tipo de intervención.

### **m) Desenlaces**

**Desenlace Primario:** el desenlace primario será la frecuencia de hospitalización o la aparición de dos o más criterios para la misma según la Guía de OMS (2009) en la población intervenida. Los eventos serán adjudicados por un grupo de expertos independientes del estudio.

**Desenlace Secundario:** como desenlaces secundarios se considerarán retorno a consulta médica, promedio de estancia hospitalaria, incidencia de complicaciones no contempladas en el desenlace primario, costo -efectividad de la intervención y muerte por cualquier causa.

**Variables de Confusión:** Se consideraron como posible variables confusoras, edad, genero y en los casos confirmados de dengue se considerarán como potenciales el tipo de infección (primara o secundaria) y el serotipo infectante.

#### **n) Diagnostico Confirmatorio Dengue**

El diagnostico de dengue se realizará por uno o más de los siguientes métodos: seroconversión (ELISA IgM negativa en muestra de fase aguda de la infección y positiva en muestra convaleciente), cuadruplicación de títulos de anticuerpos en muestras pareadas, aislamiento viral, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), resultado positivo del ELISA NS1 (ANEXO 3).

#### **o) Captura y Almacenamiento de la Información**

Inicialmente la información se registrará en un formato estándar de ingreso, con datos de identificación e información clínica pertinente. A partir de este momento se diligencia información clínica y de laboratorio en cada uno de los días de seguimiento. Esta información se digitara en una base de datos elaborada con el programa Access 2003. Se realizará doble digitación y se confrontación las bases a través de la opción validate del programa EPI INFO 6 (Versión 6.04d), las inconsistencias encontradas de corregirán.

#### **p) Análisis de la información**

Para el análisis de los datos se utilizará el programa estadístico Stata 9. Se realizará análisis por intención de tratamiento y el analista estará cegado durante el proceso.

Inicialmente, se realizará una descripción de las características de los pacientes que fueron intervenidos en cada brazo del estudio. Para confirmar una distribución balanceada de las potenciales variables confusoras estos mediante la prueba de *t de Student* o *chi cuadrado*, para las variables continuas y categóricas respectivamente. Si existe alguna variable que difiera estadísticamente en los grupos de tratamiento ( $p < 0.05$ ) esto se tendrá en cuenta posteriormente para ajustar las medidas de asociación.

Para la evaluación de la eficacia de las intervenciones se realizará un análisis de regresión logística ajustado por potenciales o variables de confusión identificadas previamente; también una prueba de *Mantel-Hanssel* estratificada por cada uno de los brazos del estudio. Para el análisis de interacción entre las distintas intervenciones se consideraran dos escenarios: placebo versus cualquiera de las intervenciones y diferencias entre la administración de los dos medicamentos (MP+PF) versus uno de ellos (MP o PF).

Al momento del desenlace las posibles diferencias en los niveles séricos de TNF $\alpha$  entre los distintos grupos intervenidos serán exploradas mediante comparación de medias y análisis de regresión lineal múltiple.

#### **q) Análisis Interino**

Se planea realizar un análisis interino durante el curso del estudio se alcance la inclusión del 50% del número de sujetos previstos, en ese momento un grupo de expertos independientes podrá romper el ciego y evaluar los resultados. De encontrarse diferencias clínicamente importantes en ese momento el estudio será suspendido.

#### **r) Conflictos de interés**

Los medicamentos serán adquiridos con recursos propios del estudio y sus placebos podrían ser suministrados por la industria farmacéutica, no obstante los datos del estudio y su análisis solo serán conocidos por los grupos de investigación y en ello no tendrá incidencia ninguna casa farmacéutica.

## 11. ASPECTOS ÉTICOS

Según la resolución 008430 de 1993, el presente estudio, por incluir en su componente experimental la asignación aleatoria a esquemas terapéuticos, califica como “Investigación con riesgo mayor que el mínimo”. Sin embargo, los fármacos evaluados han sido ampliamente utilizados por décadas, las dosis de metilprednisolona y de pentoxifilina correspondieron a dosis evaluadas en otros estudios con las cuales se ha observado efecto positivo, a cada una de las intervenciones se le calculará la dosis por peso y por vía oral bajo monitoreo médico.

En cumplimiento del principio de autonomía, para ingresar al estudio cada sujeto o en caso de ser menores de 18 años los padres/tutores, deben firmar el consentimiento informado (ANEXO 1), previa explicación al paciente y a sus padres o acudientes los riesgos para la salud derivados del estudio. El Protocolo será sometido a consideración por parte del comité de Ética de centros ambulatorios.

## 12. PRODUCTOS

| #  | Objetivo específico                                                                                                   | Logro/Meta                                                                                                                                                                                                                  | Indicador                              |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1) | Conocer si estos medicamentos disminuyen la carga de la enfermedad en términos de hospitalización y morbi-mortalidad. | Implementar una alternativa terapéutica en los pacientes con dengue con el fin de disminuir la frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria, incidencia de complicaciones y desenlace final (recuperación o muerte) | Guía de manejo de pacientes con dengue |
| 2) | Estimar costo-efectividad de la intervención considerando los costos directos de atención                             | La ejecución del proyecto permitirá conocer en caso de que los resultados sean favorables, la magnitud en la reducción de los costos generados por la enfermedad.                                                           | Guía de manejo de pacientes con dengue |

## 13. RESULTADOS

- Fortalecimiento Comunidad Científica:**

| Formación                  | Descripción                                                           | Personas | Beneficiario                  |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|
| Maestría / Especialización | Participación de estudiantes de maestría en el proyecto               | 4        | Comunidad académica           |
| Jóvenes investigadores     | Entrenamiento de profesionales con interés por desarrollar carrera en | 2        | Comunidad científica nacional |

## investigación

### • Apropiación Social del Conocimiento:

| Publicación                          | Descripción                                                                      | Cantidad | Beneficiario                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------|
| Artículo en Revista                  | Evaluación de nueva alternativa terapéutica para manejo de pacientes con dengue. | 4        | Comunidad académica                           |
| Presentación en evento nacional      | Presentaciones orales o poster en eventos nacionales                             | 4        | Comunidad científica nacional                 |
| Presentación en evento internacional | Presentaciones orales o poster en eventos internacionales                        | 4        | Comunidad científica nacional e internacional |

### • Generación de nuevo Conocimiento:

| Resultado                         | Descripción                                                 | Cantidad | Beneficiario                                                                      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Mejoramiento de la guía de dengue | Inclusión de nuevas alternativas de tratamiento del dengue. | 1        | Autoridades nacionales, departamentales y locales de salud y comunidad en general |

## 14. IMPACTOS

| Impacto                                           | Año  | Descripción                                                       |
|---------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|
| Impacto epidemiológico                            | 2017 | Reducción de severidad del cuadro clínico de pacientes con Dengue |
| Impacto socioeconómico                            | 2019 | Disminución en costos de Hospitalización por dengue               |
| Científicos y tecnológicos del proyecto entre los | 2020 | Disminución de la carga de la enfermedad por virus dengue en      |

actores de la red

términos de hospitalización y morbi-mortalidad en un 20%.

## 15. COBERTURA / LUGARES DE EJECUCIÓN

El proyecto se desarrollará en 8 municipios endémicos de Colombia vinculadas a la red de conocimiento del programa (Bucaramanga, Barrancabermeja, Cali, Pereira, Yopal, Villavicencio, Neiva y Cúcuta).

## 16. CRONOGRAMA POR FASES

| N° Actividad | Actividad                                                   | Inicio | Final | Ejecución en |
|--------------|-------------------------------------------------------------|--------|-------|--------------|
| 1            | Proceso de selección y habilitación de centros de captación | 01/01  | 06/01 | 6 meses      |
| 2            | Asesoría metodológica                                       | 01/01  | 03/01 | 3 meses      |
| 3            | Elaboración de la propuesta final                           | 01/01  | 03/01 | 3 meses      |
| 4            | Capacitación del Personal                                   | 04/01  | 06/01 | 3 meses      |
| 5            | Diseño de la Base de Datos                                  | 01/01  | 06/01 | 6 meses      |
| 6            | Captación de pacientes Ambulatorios                         | 07/01  | 06/03 | 24 meses     |
| 7            | Captura de los datos                                        | 07/01  | 06/03 | 24 meses     |
| 8            | Análisis de los Datos                                       | 07/03  | 12/03 | 6 meses      |
| 9            | Análisis Interino                                           | 08/02  | 10/02 | 3 meses      |
| 10           | Informe Final                                               | 01/04  | 06/04 | 6 meses      |
| 11           | Divulgación de resultados                                   | 01/04  | 06/04 | 6 meses      |

## 17. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES

Un posible riesgo son las posibles pérdidas del seguimiento que se puedan presentar durante el estudio, (sujetos que no contesten la llamada telefónica ni asistan a la segunda visita el día 10 después de la intervención). Este potencial riesgo impactaría el poder estadístico de las conclusiones resultantes.

La implementación de una nueva medida terapéutica podría generar resistencia en las autoridades de salud y en las instituciones prestadoras de servicios de salud. Esta resistencia puede afectar la disminución en la carga de la enfermedad. Esto puede remediarse acudiendo a una socialización fuerte de la guía de manejo operativo y la verificación de su cumplimiento.

## 18. BIBLIOGRAFIA

1. WHO Media Centre. Base de Datos N°117. Marzo 2009. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/index.html>.
2. Ministerio de Protección Social. Gestión para la vigilancia entomológica y control de la transmisión de Dengue. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/Documents/Salud%20P%C3%BAblica/Ola%20invernal/entomologia%20DENGUE.pdf>.
3. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Vigilancia Epidemia por Dengue en Colombia Boletín de Vigilancia por Dengue en Colombia No. 48 Semana 52 de 2010. Disponible en: <http://190.27.195.165:8080/index.php?idcategoria=84140#>
4. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control. Washington, D.C. Publicación Científica 548, p 110. 1995.
5. [Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA.](#) Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Dec; 23(10):593-7.
6. Instituto Nacional de Salud. Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS. Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue. Bogotá, 2010
7. World Health Organization (WHO) and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2009.
8. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Actualización la situación de Dengue en las Américas. Publicado 02 de febrero de 2011. Disponible en: [http://bvs.insp.mx/local/File/2011\\_02\\_febrero\\_brote\\_dengue.pdf](http://bvs.insp.mx/local/File/2011_02_febrero_brote_dengue.pdf)
9. Ministerio de Protección Social. Gestión para la vigilancia entomológica y control de la transmisión de Dengue. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/Documents/Salud%20P%C3%BAblica/Ola%20invernal/entomologia%20DENGUE.pdf>

10. Diaz-Quijano F. A., Villar-Centeno L A, Martinez-Vega R A. Predictors of spontaneous bleeding in patients with acute febrile syndrome from a dengue endemic area. *Journal of Clinical Virology* 49 (2010) 11–15
11. Stephenson J. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005; 83:308-314.
12. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A. Failure of high dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: A placebo-controlled, double-blind study. *Pediatrics* 1993; 92:111.
13. Sumarmo, Talogo W, Asrin A, Isnuhandojo B, Sahudi A. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics* 1982;69(1):45–9.
14. Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003488. DOI: 10.1002/14651858.CD003488.pub2.
15. Kularatne S A M, Walathara C, Mahindawansa S I, et al. Efficacy of low dose dexamethasone in severe thrombocytopenia caused by dengue fever: a placebo controlled study. *Postgrad Med J*. 2009 Oct;85(1008):525-9.
16. Martinez-Vega R A. Efficacy of Metylprednisolona and N-acetylcysteine to reduce dengue severity: a double blind, factorial 2x2, randomized control trial. Tesis de Maestría. Universidad Industrial de Santander. 2008 Disponible en: <http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/tesis/2008/140156.PDF>
17. Clyde K, Kyle J, and Harris E. . Recenten Advances in Deciphering viral and Host Determinan Dengue Virus Replication and Pathogenesis, *J of Virology*; 2006: 11418-11431.
18. Mangada Mand, Rothman Altered Cytokine Responses of Dengue-Specific CD4\_ T Cells to Heterologous Serotypes1 *The Journal of Immunology* 2005; 175: 2676–2683.
19. Alena Atrasheuskaya a, Peter Petzelbauer b, Terry M.Fredeking c, George Ignatyev Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in in experimental dengue virus infection *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2003; 35 :33-42.
20. Porsche E, Stefanovich V. The influence of pentoxifylline on ATPase activity of human erythrocyte membranes. *IRCS J Med Sci* 1978; 6: 285.
21. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97.
22. Coimbra R, MD Melbostad H, y Hoyt David, Effects of Phosphodiesterase Inhibition on the Inflammatory Response after Shock: Role of Pentoxifylline *J Trauma*. 2004; 56:442–449.
23. Wenhun Li, Liu Zheng, Chunjun Sheng, Xiaoyun Cheng, Liu Qing1 and Shen Qu Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease Li et al. *Lipids in Health and Disease* 2011, 10:49
24. Lauterbach R, Pawlik D, Tomaszczyk B, Cholewa B: Pentoxifylline treatment of sepsis of premature infants: preliminary clinical observations. *Eur J Pediatr* 1994, 153:672-674.
25. Duncan MR, Hasan A, Berman B. Pentoxifylline, Pentifylline and Interferons decrease type I and III procollagen mRNA levels in dermal fibroblasts: evidence for mediation by nuclear factor 1 down-regulation. *J Invest Dermatol*; 1995: 104(2): 282-286

26. Gubler, DJ and GG Clark. 1995. Dengue/Dengue hemorrhagic fever: The emergence of a global health problem. *Emerg. Infect. Diseases* 1: 55-57. Rothman A. Dengue: Defining protective versus pathologic immunity. *J Clin Invest.* 2004; 113: 946-51.
27. Bancroft, TL (1906). On the aetiology of dengue fever *Aust. reed. Gaz.*, 25, 17. *Amer. J. trop. Med.*, 77, 171-197.
28. LIN CF, Lei HY, Liu CC, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol* 2001; 63:143-9.
29. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Agarwal R et al. Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J Med Virol.* 1999; 59: 335-40.
30. Anderson R., S. Wang, C. Osiowy, and A. C. Issekutz. . Activation of endothelial cells via antibody-enhanced dengue virus infection of peripheral blood monocytes. *J. Virol.* 1997; 71:4226-4232.
31. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007; 370: 1644-52.
32. Huang YH, Lei HY, Liu HS et al. Dengue virus infects human endothelial cell and induces IL-6 and IL-8 production. *Am J Trop Med Hyg.* 2000; 63: 71-5.
33. Chen LC, HY Lei, CC Liu, SC Shiesh, S H Chen, H S Liu, Y S Lin, S T Wang, H W Shyu, and T M. Yeh. Correlation of serum levels of macrophage migration inhibitory factor with disease severity and clinical outcome in dengue patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 74:142-147.
34. Braga, E L, P. Moura, L. M. Pinto, S. R. Ignacio, M. J. Oliveira, M. T. Cordeiro, and C. F. Kubelka. Detection of circulant tumor necrosis factor-alpha, soluble tumor necrosis factor p75 and interferon-gamma in Brazilian patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2001; 96:229-232.
35. Salyer JL, Bohnsack JF, Knape WA et al. Mechanisms of tumor necrosis factor-& alteration of PMN adhesion and migration. *Am J Pathol* 1990; 136: 831-41.
36. Cardier, J. E., E. Marino, E. Romano, P. Taylor, F. Liprandi, N. Bosch, and A. L. Rothman. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role, *Cytokine* 2005; 30: 359-365.
37. Halstead SB. Pathophysiology and pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Monograph on dengue/dengue hemorrhagic fever. New Delhi: World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 1993:80-103.)
38. Chaturvedi U.C, Agarwal R., Elbishbishi E.A., Mustafa A.S. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 28 (2000) 183-188
39. Hardman JG, Limbird LE editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. 2003. p. 1680.
40. Shepard D S, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, and Dayan G H. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84(2), 2011, pp. 200-207

**Proyecto: “Evaluación de la eficacia del uso de Metilprednisolona y Pentoxifilina en la reducción de la carga de la enfermedad por Dengue”**

**Programa: “AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su impacto en la sociedad”**