

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

**Proyecto 9
“Comparación entre Hidroxietilalmidón balanceado y Lactato de Ringer para el
manejo choque por dengue”**

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

Investigador principal: DORIS SALGADO GARCIA¹

**Coinvestigadores: LILIANA DEL PILAR LOZANO ¹
JAIRO ANTONIO RODRIGUEZ¹
ROCIO VEGA¹**

Investigadores Asociados: LUIS ANGEL VILLAR³

Consultor Nacional: VICTOR MOLANO ¹

Consultor Internacional: IRENE BOSH²

¹ Universidad Surcolombiana

² Massachusetts Institute of Technology

³ Universidad Industrial de Santander

TABLA DE CONTENIDO

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

1. TITULO

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

Proyecto: Comparación entre Hidroxietilalmidón balanceado y Lactato de Ringer para el manejo choque por dengue.

2. RESUMEN EJECUTIVO

Problema Científico

El dengue es la principal infección viral transmitida por vectores en el mundo, la presentación de las formas severas se convierten en un reto para el clínico dado que en la actualidad no se dispone de tratamiento específico y se observa un incremento en el número de casos y el número de muertos.

Objetivo

Evaluar la eficacia de solución Hidroxietilalmidón balanceado comparado con Lactato de Ringer para la reanimación en paciente con choque por dengue.

Justificación

El remplazo adecuado de líquidos es esencial para la seguridad y la reducción de morbilidad y mortalidad en pacientes dengue. La hipovolemia es la causa más común de falla circulatoria en niños y puede llevar a una crítica perfusión de los tejidos. Se requiere determinar cuál es la forma más efectiva para la reanimación de los pacientes con choque por dengue.

Enfoque Metodológico

Se realizará un ensayo clínico controlado aleatorizado, comparando Hidroxietilalmidón balanceado versus Lactato de Ringer para la reanimación en pacientes con choque por dengue. Pacientes seleccionados en 2 grupos de 120 participantes cada uno.

Resultados Esperados

Encontrar la mejor solución para reanimación efectiva de pacientes con choque dengue, para convertirlos en guías que puedan impactar la mortalidad.

EXECUTIVE SUMMARY

Scientific Problem

Dengue is the main vector-borne viral infection in the world, presenting severe forms become a challenge for clinicians as currently no specific treatment is available and there is an increase in the number of cases and the number of deaths.

Objective

Evaluate the effectiveness of balanced Hydroxyethylstarch solution compared with Ringer's lactate for resuscitation in dengue shock patient.

Justification

Adequate fluid replacement is essential for safety and the reduction of morbidity and mortality in patients with dengue. Hypovolemia is the most common cause of circulatory failure in children and can lead to critical tissue perfusion. It requires determining the most effective for resuscitation of patients with dengue shock.

Methodological Approach

There will be a randomized controlled trial comparing balanced versus Hydroxyethylstarch Ringer lactate for resuscitation in dengue shock patients. Selected patients in 2 groups of 120 participants each.

Expected Results

Find the best solution for effective resuscitation dengue shock patients, turning them into guides that may impact mortality.

3. PALABRAS CLAVE

Dengue, choque dengue, coloides, hidroxietilalmidones, cristaloides, Lactato de Ringer.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O NECESIDAD

El dengue es la principal infección viral transmitida por vectores, con un creciente número de casos a nivel mundial, siendo un verdadero problema de salud pública que afecta de forma especial a la niñez.

Dentro del amplio espectro de severidad, que va desde formas asintomáticas, pasando por cuadros febriles leves, hasta las formas graves como los son el choque y el compromiso de órgano blanco. El choque dengue es la manifestación más frecuente que contribuye de forma importante a la tasa de mortalidad.

La fuga vascular en Dengue puede llevar a choque con alteración en la hemostasia. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado la reposición de líquidos durante esta fuga plasmática con soluciones cristaloides inicialmente, seguida por bolos de coloides para pacientes con choque recurrente o refractario. (1,2) Durante mucho tiempo se ha presentado un gran debate en la comunidad médica sobre el uso de cristaloides versus coloides para la reposición de volumen en pacientes críticos, puesto que, aunque teóricamente los coloides ofrecen ventajas en pacientes con aumento de la permeabilidad vascular, clínicamente no se ha podido demostrar, y al contrario, la mayoría de estas soluciones tiene efectos adversos sobre la hemostasia, el otro punto clave en la fisiopatología del dengue. (3)

La mayoría de coloides (albúmina humana, hidroxietilalmidones, gelatinas), están disueltas en soluciones no fisiológicas y se definen como coloides no balanceados, cuyo uso se ha asociado con desequilibrios electrolíticos, descompensación en el estado acido-

base y alteraciones hematológicas. Hallazgos recientes han demostrado que el uso de hidroxietilalmidones disueltos en una solución adaptada de plasma, muestran efectos benéficos en el estado ácido-base comparado con las convencionales disueltas en soluciones salinas, los que se han denominado coloides balanceados. (4,5)

Teniendo esto en cuenta, nos preguntamos si es mayor el beneficio de las soluciones coloides hidroxietilalmidones balanceadas respecto a las soluciones cristaloides de uso habitual como el Lactato de Ringer en los pacientes con Choque Dengue.

5. JUSTIFICACION

El Dengue se ha convertido en un problema de salud pública mundial, teniendo en cuenta que la prevalencia se ha incrementado 30 veces en los últimos 50 años; la OMS estima que anualmente se presentan cerca de 50 millones de casos y 25.000 muertes, haciendo de esta, una de las enfermedades transmitidas por vectores más importantes para los humanos. (6)

Según informes de la OPS, a la semana epidemiológica 31 del presente año, se han presentado 890.756 casos de Dengue en el continente americano, de los cuales el 95% ha ocurrido en Suramérica, con una tasa de incidencia de 93 casos por 100.000 habitantes para la región andina, y una alta mortalidad del 5.3% comparada con el 4.5% de todo el continente. (7)

Colombia no logra escapar de esta realidad, pues cuenta con condiciones ideales no solo para el crecimiento del vector transmisor sino también para la diseminación de la enfermedad. Se ha observado en el país una tendencia al rápido incremento en el número de casos, al pasar de 5.2 casos por 100.000 habitantes en la década de los 90 a 18.1 casos por 100.00 habitantes en los últimos 5 años. El Instituto Nacional de Salud en su boletín epidemiológico a la semana 52 informó para el 2010, un total de 157.152 casos de dengue, con un 6% de dengue grave y una letalidad de 2,28%, sobrepasando el máximo tolerado para esta patología que es del 2%, lo que refleja problemas de calidad de atención en el paciente con Dengue. (9,10)

El departamento del Huila se encuentra entre aquellos que históricamente han tenido mayor transmisión de dengue en el país y junto a Atlántico, Santander, Norte de Santander, Valle del Cauca, Antioquia, Tolima, Casanare y Cundinamarca, contribuyen a más del 60% de los casos notificados anualmente en lo que ha transcurrido del presente siglo. (10)

Estadísticas locales nos muestran como durante los años 2009 y 2010 de los pacientes con Dengue Grave que fueron ingresados a la UCIP, el 82% presentó Choque, y aunque nuestra mortalidad que es del 0.98% se encuentra por debajo del promedio nacional, es preocupante el creciente número de casos especialmente de pacientes con cuadros severos y las complicaciones subyacentes.

La posibilidad de disminuir la mortalidad por Dengue está estrechamente relacionada con la identificación precoz de los casos graves y la calidad en la atención de paciente; debemos tener en cuenta que la mayoría de casos de mortalidad se presentan por choque y que hasta el momento no hay medidas terapéuticas específicas, siendo la reanimación hídrica agresiva el pilar del tratamiento en estos casos.

Durante los últimos años se ha redefinido el concepto de la reanimación con líquidos intravenosos en los pacientes con choque y se ha introducido el uso de nuevos coloides derivados del almidón, tales como el hidroxietilalmidón en solución electrolítica

balanceada, con el cual se busca minimizar la cantidad de líquidos administrados, evitando el fenómeno de resangrado, la acidosis metabólica, la coagulopatía secundaria y el síndrome de hipertensión intrabdominal. La experiencia en pediatría con estos nuevos coloides es muy limitada, en la literatura se encuentran 2 ensayos clínicos los cuales se practicaron en niños sometidos a procedimientos quirúrgicos en los cuales evaluaban la estabilidad hemodinámica y los cambios hematológicos y coagulopáticos; los autores de ambos estudios concluyen que los HEA parecen seguros y efectivos en niños con coagulación y función renal normal y que no alteran la coagulación de forma extensa más allá del efecto de hemodilución. (11,12)

El objetivo del presente estudio, radica en la importancia de establecer si los HEA, como nueva opción terapéutica, son efectivos y nos permiten un manejo más idóneo del Choque Dengue para disminuir complicaciones, secuelas y mortalidad.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficacia de solución Hidroxietilalmidón balanceado comparado con Lactato de Ringer para la reanimación en paciente con choque por dengue.

Objetivos Específicos:

- 1) Determinar cambios hemodinámicos con cada una de las soluciones utilizadas.
- 2) Establecer alteraciones de la coagulación relacionadas con las soluciones utilizadas.

7. MARCOS DE REFERENCIA

7.1. Choque por dengue

El Choque por Dengue es una de las principales formas de severidad de la enfermedad, y ocurre cuando la cantidad de fuga plasmática es suficiente para terminar en un choque hipovolémico. Esta es la causa principal de mortalidad, y mientras no existan vacunas o medicamentos específicos disponibles, los casos de enfermedad severa deben ser manejados inicialmente con un cuidadoso monitoreo de los signos de alarma y el inicio temprano de terapia de rehidratación intravenosa agresiva. (13)

Durante los estadios febriles tempranos no es fácil predecir que pacientes progresarán a formas graves; más adelante durante la defervescencia, síntomas y signos como sangrado, ascitis, efusión pleural, dolor abdominal continuo y severo, somnolencia, vómito persistente, dificultad respiratoria, adinamia, desmayos, hemoconcentración y descenso brusco plaquetario, pueden ser indicativos de extravasación plasmática y de inminencia de choque. Es en este momento cuando los pacientes deben recibir remplazo de líquidos para evitar inestabilidad hemodinámica, bajo gasto cardiaco e hipotensión, signo clínico tardío en el paciente pediátrico con choque. La reanimación temprana puede prevenir otras complicaciones, como hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, falla multiorgánica y falla respiratoria debida a edema pulmonar no cardiogénico. Cuando el Choque Dengue se prolonga o se vuelve recurrente, los líquidos intravenosos deben

ser administrados con mucho cuidado y es aquí donde se plantea la introducción de soluciones coloides, para prevenir la sobrecarga hídrica que pueda terminar en edema pulmonar. (14,15)

Un punto útil para evaluar la reanimación inicial con líquidos es establecer un gasto urinario de más de 1 mL/kg/hora, este es un parámetro altamente sensible como indicador de adecuada perfusión de órganos y de volumen circulante, debe tenerse en cuenta que un gasto urinario de más de 2.5 a 3 mL/kg/hora se debe considerar un indicador temprano de hipervolemia, indicando la necesidad de disminuir la tasa de infusión de líquidos. Otros puntos incluyen la presión de pulso mayor de 30 mmHg, disminución del Hematocrito al ingreso de aproximadamente un 10%, pulsos periféricos fuertes, calentamiento de las extremidades y llenado capilar de menos de 2 segundos. Se usa la presión venosa central solo en casos de difícil acceso periférico, o de choque persistente luego de adecuada reanimación hídrica, momento en el cual pueden ser necesarios agentes vasoactivos. Los vasoactivos están indicados cuando el paciente continúa inestable hemodinámicamente a pesar de lograr normovolemia; la elección de dichos agentes depende de la hemodinamia del paciente y los hallazgos ecocardiográficos. Los esteroides no están indicados debido a que no hay evidencia que soporte su uso. (16,1)

7.2. Uso de coloides

Desde hace ya varios años, la literatura ha planteado una controversia en cuanto a si la reanimación en el shock debe hacerse con cristaloides o con coloides. Es un hecho que en pacientes con choque hipovolémico la reanimación agresiva con volumen es fundamental en el control hemodinámico del paciente, y la meta está en el efecto fisiológico que se desea obtener, para lo cual se encuentran diferentes agentes cuyas propiedades y efectos adversos deben ser manejadas para su adecuada elección por el personal clínico.

Los cristaloides no ejercen presión oncótica por lo que tienen una corta vida media en el intravascular pasando rápidamente al intersticio. De hecho, al hacer una sobrecarga aguda con cristaloides sólo un 25% del volumen infundido permanece en el intravascular al cabo de 1 hora. Es necesario infundir cerca de cuatro veces el déficit de volumen plasmático para su restauración, por lo que la formación de edema intersticial es una característica de la reanimación exclusiva con cristaloides. (17)

Recordemos que la presión coloidosmótica o presión oncótica es la presión osmótica que ejercen macromoléculas (coloides con PM >10.000 daltons), a través de una membrana semipermeable que en nuestro caso corresponde al capilar sistémico. En el plasma las principales macromoléculas son la albúmina (60% de la presión coloidosmótica), el fibrinógeno y las globulinas. Mientras mayor sea el tamaño de la molécula mayor será su efecto sobre la presión coloidosmótica y más tiempo permanecerá en el organismo hasta ser excretada o metabolizada. Es por esta razón que se ha pregonado el uso de coloides para restaurar el volumen circulante, dejando las soluciones cristaloides para el mantenimiento de la composición hidroelectrolítica de los compartimientos intracelular e intersticial. Los coloides permanecen en el compartimento intravascular durante más tiempo (horas o días), brindando una mayor expansión volémica inicial, y más rápida. (17,18)

Los coloides son sustancias homogéneas no cristalinas conformadas por grandes moléculas o partículas ultramicroscópicas de una sustancia dispersa a través de una segunda sustancia; las partículas coloidales no se sedimentan y no se pueden separar

por filtración o centrifugación corrientes. Hay 2 grupos principales de coloides para uso humano: los naturales y los semisintéticos. Los coloides naturales son derivados del plasma humano e incluyen solución de albúmina, plasma fresco congelado y soluciones de inmunoglobulinas. Los coloides semisintéticos, por el contrario consisten en derivados de 3 grupos principales de moléculas: dextrans, gelatinas y almidones. Esas moléculas coloidales luego son suspendidas en un solvente; la solución salina isotónica es el solvente más comúnmente usado, no obstante, se han estudiado también la solución salina hipertónica, glucosa hipertónica y soluciones de electrolitos balanceados isotónicos; aunque hay 3 factores determinantes a tener en cuenta para elegir el coloide ideal: el poder expansor, la permanencia en el espacio intravascular y su posible efecto sobre la coagulación, la naturaleza de las soluciones solventes también se convierten en un importante elemento cuando se consideran los efectos fisiológicos de las soluciones individuales. (18,19)

7.2.1. Albúmina

La albúmina ha sido considerada por mucho tiempo la solución ideal para mantener la presión coloidosmótica adecuada en los niños, pero sus altos costos, la falta de beneficios claros en supervivencia, y el riesgo de transmisión de virus desconocidos, han contribuido a la necesidad de crear otras preparaciones coloides. La albúmina aporta cerca del 75 al 80% de la presión coloidosmótica, se calcula que 1 gramo atrae alrededor de 18 cc de agua; es una solución monodispersa, con un PM promedio de 69 kDa, pH fisiológico y una vida media de 18 horas. (17,18)

Es el sustituto del plasma más costoso. Estudios experimentales en animales han reportado efectos adicionales como por ejemplo propiedades antiinflamatorias; sin embargo, también han sido descritos efectos negativos sobre la respuesta inflamatoria y la activación endotelial, así como aumento del edema tisular. Se ha encontrado además que inhibe la agregación plaquetaria y el factor Xa de la coagulación, además puede desencadenar acidosis metabólica e hipocalcemia. En el presente no hay efectos benéficos demostrados en humanos en cuanto a la perfusión, inflamación y edema tisular o función de órganos, que justifiquen plenamente el uso de este costo coloide natural. (19)

7.2.2. Dextrans

Son los primeros coloides sintetizado artificialmente en 1943, son polisacáridos ramificados de 200.000 unidades de glucosa, derivados de la acción de una bacteria, *Leuconostic mesenteroides*, sobre la sucrosa. Las preparaciones más conocidas son dextran 40, cuyo PM promedio es de 40 kDa y dextran 70, con PM promedio de 70 kDa. 1 gr de Dextrano retiene 20 a 25 mL de agua; la vida media es de 4 horas pues son suspensiones polidispersas, el 90% de las moléculas de dextran 40 tiene PM entre 10 y 80 kD, como el umbral renal para los dextrans se encuentra entre 50 y 55 kDa, aproximadamente el 70% de la dosis administrada será excretada en la orina en 24 horas; igual efecto ocurre con el 40% de moléculas de dextran 70. (17,19)

Todos los coloides pueden tener un efecto dilucional sobre los factores de coagulación, pero sólo el Dextran posee efectos significativos sobre la hemostasia. Disminuye la viscosidad sanguínea al inducir disgregabilidad de los glóbulos rojos, es antitrombótico pues inhibe la agregación plaquetaria, además disminuye la actividad del factor VIII al inhibir la formación del complejo factor VIII/vonWillebran (1,5 g/kg de dextran prolongan el tiempo de sangría) y acelera la conversión de fibrinógeno en fibrina así como su degradación por parte de la plasmina. Los dextrans son rara vez utilizados debido a sus efectos negativos en la coagulación y las reacciones anafilácticas potenciales como

consecuencia de anticuerpos antipolisacáridos endógenos preexistentes que hacen reacción cruzada con las moléculas de dextrán. (18,20)

7.2.3. Gelatinas

Son productos derivados de colágeno bovino y preparado como soluciones polidispersas. Tienen un PM promedio de 35 kDa, y aproximadamente el 70% de moléculas están por debajo de los 30 kDa, siendo eliminadas rápidamente por el riñón, con una vida media de 2-3 horas, por lo que son necesarias infusiones repetidas para mantener un adecuado volumen sanguíneo. Las preparaciones más comunes son poligelina (moléculas unidas por puentes de úrea), gelatina fluida modificada y oxipogelatinas.

El impacto sobre el sistema de coagulación parece estar limitado a dilución de los factores de coagulación, plaquetas y glóbulos rojos. Sin embargo, la tasa de reacciones anafilácticas es la más alta de todos los coloides y puede desencadenar reacciones severas en un 0.05 – 0.1% de pacientes; estas asociadas a los pasajeros beneficios en cuanto al efecto de volumen son sus principales desventajas. (17,19)

7.2.4. Hidroxietilalmidones

Son polímeros naturales de glucosa derivados de la amilopectina de maíz o trigo, que son hidrolizados por la amilasa. Los HEA son generados por sustitución nucleofílica de amilopectina a óxido de etileno. Por su estructura molecular son los primeros coloides sintéticos con una configuración similar a la albúmina, el coloide natural. (18,20)

En los HEA sus efectos clínicos están relacionados con su permanencia en la volemia, que viene determinada por 4 factores principales. Su peso molecular es el primer factor, el cual oscilará entre 70-450 kDa, y que determina la eliminación renal cuyo umbral es de 55 kDa, las moléculas de mayor tamaño serán hidrolizadas parcialmente por la alfa-amilasa a moléculas más pequeñas hasta ser posteriormente excretadas renalmente. El segundo factor es el grado de sustitución molar GS, que puede oscilar entre 0.4-0.75 (determinado por el número de moléculas de glucosa hidroxietiladas por cada 10 moléculas de glucosa) y que influye en la vida media de los almidones, ya que les confiere mayor estabilidad y retarda su hidrólisis; a mayor GS mayor será la vida media del HEA en plasma; una forma de clasificar estas soluciones es por su GS en heptalmidones (DS ≈0.7), hexalmidones (DS ≈0.6), pentalmidones (DS ≈0.5) y tetralmidones (DS ≈0.4). En tercer lugar tenemos el sitio de la molécula donde se produce la hidroxietilación, ya que las sustituciones en el C2 son las que retardan más la hidrólisis por las amilasas plasmáticas; la relación C2/C6 es la principal determinante de la duración del efecto volumétrico, a mayor relación C2/C6 mayor vida media. Por último está la concentración del coloide en la solución que determina el efecto de la expansión volumétrica; las soluciones de HEA 6% tienen un volumen de expansión del 100%. El PM y GS no sólo están relacionados con la intensidad y duración del efecto expansor de la volemia sino también con sus efectos secundarios, a mayor PM pueden acumularse en tejidos desde donde no ejerce ningún efecto sobre la volemia, interferir en la coagulación o desencadenar reacciones alérgicas. (21)

Otro factor relevante tiene que ver con la solución en la cual están preparados, los HEA de las primeras generaciones son preparados en solución salina la cual trae altas concentraciones de sodio y cloro, que conllevan a efectos deletéreos sobre la coagulación y el estado ácido base con acidosis hiperclorémicas; los nuevos tetralmidones son preparados en soluciones balanceadas similares al plasma humano que conllevan mínimos efectos sobre la función renal y la coagulación. (4,21,22)

Se han desarrollado nuevos almidones como el HEA 6% (60 gr/L de hidroxietilalmidón) de bajo PM (130 kDa) y menor GS (0.4-0.42), que presenta una eficacia hemodinámica similar a los de mayor PM por una relación C2/C6 elevada, la cual le confiere una mayor resistencia a la hidrólisis, pero con escasa o nula acumulación en tejidos tras dosis repetidas y menor interferencia sobre la coagulación; es iso-oncótico, es decir, el aumento del volumen plasmático intravascular es equivalente al volumen perfundido; además se encuentra preparado en una solución balanceada, en la cual el perfil catiónico está adaptado a las concentraciones electrolíticas plasmáticas fisiológicas y el perfil aniónico es una combinación de cloruro, acetato y malato, cuyo objeto es minimizar el riesgo de acidosis hiperclorémica y de lactoacidosis. (21,22)

Se ha observado repetidamente coagulopatía con el uso de grandes volúmenes de HEA de alto PM; los estudios han revelado reducción en los niveles de la función del factor VIII, el cofactor de ristocetina y antígenos contra el factor de vonWillebrand, además de defectos en la función plaquetaria; cuando se infunden altos volúmenes, las moléculas mas grandes se acumulan en el plasma incrementando el riesgo de complicaciones por sangrado. Los HEA rápidamente degradables de mediano y bajo peso molecular parecen no tener efectos significativos sobre la coagulación. (21,20)

En cuanto a su efecto hemodinámico y el riesgo de edema pulmonar, ha sido valorada la influencia de HES 6% en pacientes adultos con choque séptico e injuria pulmonar aguda, donde no se encontraron efectos negativos sobre las funciones hemodinámicas, la oxigenación, ni incremento en el agua pulmonar. (19)

Su uso se ha recomendado principalmente en el manejo de hipovolemia inminente o manifiesta y choque hipovolémico. En un modelo de isquemia-reperfusión la administración de HEA redujo la permeabilidad capilar y el edema tisular comparado con cristaloides, además disminuyó la liberación de xantina oxidasa luego de la reperfusión. (20)

Sólo se dispone de 2 ensayos en pediatría con HEA. Sümpelmann et al, realizaron un estudio prospectivo observacional multicéntrico que evaluó la seguridad del uso de HEA 130/0,42 en suero salino, en terapia de reemplazo de volumen perioperatorio en niños de hasta 12 años de edad; la estabilidad cardiovascular se mantuvo en todos los casos, se presentó leve descenso en la hemoglobina y cambios moderados en el estado ácido base y el cloro, sin reacciones adversas graves. Los autores concluyen que HEA parece seguro y efectivo incluso en neonatos y niños pequeños con función renal normal y coagulación. (11) En un segundo estudio prospectivo randomizado Osthaus et al compararon HEA 130/0,42 en suero salino frente a gelatina 4% para valorar los efectos sobre la homeostasis 50 niños sometidos a cirugía; después de la administración de los coloides tanto la hemoglobina, como el hematocrito, así como el tiempo de formación del coágulo variaron de forma moderada, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos coloides; los autores concluyeron que la administración perioperatoria de HEA 130/0,42 no altera la coagulación de forma extensa más allá del efecto de hemodilución (12).

Debe tenerse en cuenta al evaluar los HEA, que no pueden ser vistos como un solo grupo de coloides, pues hay cambios relevantes en cuanto a sus características entre las diversas generaciones, y es claro que se han convertido actualmente en la mejor opción en cuanto a costo-efectividad y perfil de seguridad en adultos y niños. (21,11,12)

8. ANALISIS SITUACIONAL DE LA TEMATICA DEL PROGRAMA

Dado el incremento exponencial en la prevalencia del dengue durante los últimos 50 años, se ha atribuido su amplia diseminación a múltiples factores demográficos, ambientales, de urbanización y desplazamiento global; es una patología endémica ya en 112 países, principalmente aquellos de áreas tropicales y subtropicales, con la mayor población distribuida en el Sudeste asiático y el Pacífico occidental, y se estima que 2.5 billones de habitantes se encuentran en área de riesgo para transmisión epidémica. Actualmente se calcula que cada año se presentan en promedio 50 millones de casos nuevos cada año; es importante además que la mayoría de casos severos y muertes ocurren en niños y jóvenes menores de 15 años de edad. (1,8)

Según la OPS en su informe de Agosto del presente año y a la semana epidemiológica 31, se han presentado 890.756 casos de Dengue en el continente americano, con 10.840 casos de dengue severo y 488 muertes; en la región andina se estima una incidencia de 93 casos por 100.000 habitantes, con el 11% del total de casos y una mortalidad del 5.3%, muy superior al promedio mundial del 2%; según este informe en Colombia hasta la semana epidemiológica 29 de 2011, se reportaron 19.482 casos con una tasa de incidencia de 85 casos por 100.000 habitantes, de los cuales 819 corresponden a dengue severo con una mortalidad del 4%. (7)

En Colombia se han descrito múltiples factores para que sea este un problema prioritario de salud pública, entre los cuales se encuentran la reemergencia e intensa transmisión viral, el comportamiento de ciclos epidémicos cada vez más cortos, el aumento en la frecuencia de formas graves, la circulación simultánea de los cuatro serotipos, la infestación por *Aedes aegypti* del más del 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 m.s.n.m., la introducción de *Aedes albopictus* y la urbanización de la población por problemas de violencia, que pone en riesgo a aproximadamente 25 millones de personas que habitan en zonas urbanas. (9,10).

La tasa de incidencia de Dengue en el país ha sido fluctuante desde 1978 con tendencia al incremento a través del tiempo. De igual forma, desde el primer caso de dengue grave (hemorrágico) en diciembre de 1989, en Puerto Berrío, Antioquia, se ha observado en el país una tendencia al rápido incremento en el número de casos, al pasar de 5,2 casos por 100.000 habitantes en la década de 1990 a 85 casos por 100.00 habitantes en lo que va corrido de este año. Esta situación se observa de igual manera en el comportamiento de la mortalidad, la cual pasó de 0,07 defunciones por 100.000 habitantes en los 90, a 0,19 defunciones por 100.000 habitantes en la presente década. La letalidad para el año 2010 en el país es de 2,28% sobrepasando el máximo tolerado para esta patología que es del 2% y con un sorprendente ascenso en lo que va corrido de este año; de las 27 entidades territoriales con muertes por dengue el 77% tienen letalidades muy superiores al 2%, lo que refleja problemas de calidad de atención en el paciente con dengue, siendo claro que la mortalidad puede disminuir hasta el 1% con un manejo apropiado. El promedio de edad para los casos de dengue es de 13.5 años, y para dengue grave de 14 años, evidenciándose que la población más afectada son los menores de 15 años (51%) y los adultos jóvenes. (7,9)

En el departamento del Huila durante el año 2010 se notificaron 8.206 casos, ocupando el 8º lugar en mayor frecuencia, con una mortalidad del 0.98%, (9) que aunque inferior al promedio mundial, no es una cifra despreciable, y no deja de preocupar el creciente número de casos principalmente en lo concerniente al dengue grave y el choque, especialmente cuando las experiencias locales nos muestran como el 82% de pacientes

que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico por Dengue Grave, corresponde a Síndrome de Choque Dengue.

9. IDENTIFICACION DE LA POBLACION Y/O AREA TERRITORIAL BENEFICIADA

La población de riesgo en Colombia a causa del Dengue se calcula en 25 millones de personas; se espera que con este programa, el cual se desarrollara como base dos municipios endémicos de Colombia (Neiva y Cali).

10. METODOLOGIA

Tipo de estudio

El presente es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, el cual será llevado a cabo en las Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico donde el proyecto se implemente.

Población

Se seleccionarán 240 pacientes pediátricos mayores de 6 meses con diagnóstico de Dengue, clasificados como Dengue grave con Choque o fuga vascular masiva, que cumplan los criterios según la OMS.

Aleatorización

Los pacientes serán aleatorizados por una persona ajena al estudio a los grupos A o B; los participantes en el grupo A para su manejo de choque, recibirán bolos de 20 cc/kg de Hidroxietilalmidón balanceado y los participantes del grupo B, recibirán bolos de 20 cc/kg de Lactato de Ringer.

Monitoreo

Para el monitoreo se realizará estricta vigilancia hemodinámica, con mediciones de tensión arterial, presión de pulso, frecuencia cardiaca, llenado capilar, pulsos periféricos, gasto urinario, gases venosos, lactato sérico.

Se realizará para la confirmación etiológica NS1 al momento del ingreso, técnica ELISA sándwich (BIO-RAE), PCR en tiempo real y al día 6 de la enfermedad IgM dengue, técnica ELISA (PANBIO).

Los laboratorios que complementan el manejo clínico incluyen cuadro hemático, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de sangría, pruebas de función hepática, creatinfosfoquinasa, fracción MB de creatinfosfoquinasa. A todos los pacientes se les practicará radiografía de tórax.

11. PRODUCTOS

#	Objetivo específico	Logro/Meta	Indicador
1)	Determinar cambios hemodinámicos con cada una de las soluciones utilizadas.	Establecer la eficacia de cada solución para el control del choque y fuga vascular	Pacientes con disminución de choque y

	severa. Reducción de morbi- mortalidad por choque y fuga vascular severa	fuga vascular severa por cada solución / Total pacientes tratados
2) Establecer alteraciones de la coagulación relacionadas con las soluciones utilizadas	Buscar si hay cambios en la hemostasia asociados con el uso de cada solución. Determinar presencia de cambios hemostáticos con las soluciones usadas	Cambios hemostáticos en pacientes con cada solución / Total de pacientes que reciben dicha solución

12. RESULTADOS

- Fortalecimiento Comunidad Científica

Formación	Descripción	Personas	Beneficiario
Residente de postgrado	Entrenamiento en el desarrollo de investigación y evidencias en salud	1	Comunidad científica
Jóvenes investigadores	Entrenamiento de profesionales con interés por desarrollar carrera en investigación	2	Comunidad Científica
Generación de Proyectos interinstitucionales	Consolidación de redes de investigación interinstitucionales	1	Comunidad Científica

- Apropiación Social del Conocimiento

Publicación	Descripción	Cantidad	Beneficiario
Artículo	Artículo en revista internacional indexada	1	Comunidad Científica

Ponencia	Ponencia evento científico Nacional e internacional	2	Comunidad Científica
----------	---	---	----------------------

- Generación de nuevo Conocimiento

Resultado	Descripción	Cantidad	Beneficiario
Mejoramiento de la calidad de atención	Establecer opción de tratamiento para Choque Dengue	1	Comunidad general

13. IMPACTOS

Impacto	Año	Descripción
Ciencia y tecnología a corto plazo	2014	Resolución del choque en pacientes pediátricos con dengue con mínimas complicaciones
Sobre la productividad y la competitividad de la entidad beneficiaria o el sector relacionado	2014	Disminución en costos de hospitalización
Sobre el medio ambiente y la sociedad	2017	Protocolización de los HEA en el tratamiento del choque por dengue

14. COBERTURA / LUGARES DE EJECUCIÓN

La ejecución de este proyecto se realizará en dos municipios con alto incidencia de casos de dengue Neiva y Cali.

15. CRONOGRAMA POR FASES

N° Actividad	Actividad	Inicio	Final	Ejecución en
1	Proceso de selección y habilitación de centros de captación	04/01	09/01	6 meses
2	Asesoría metodológica	04/01	06/01	3 Meses

3	Elaboración de propuesta	04/01	06/01	3 Meses
4	Recolección bibliográfica	04/01	05/01	2 Meses
5	Propuesta final	05/01	06/01	2 Meses
6	Aprobación comités de ética	07/01	09/01	3 Meses
7	Capacitación personal asistencial	05/01	08/01	4 Meses
8	Implementación prueba piloto	09/01	10/01	2 Meses
9	Ingreso de pacientes	10/01	12/02	14 Meses
10	Tabulación de resultados	01/03	03/03	3 Meses
11	Informe final	04/03	09/03	6 Meses
12	Exposición de resultados	04/03	09/03	6 Meses

16. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES

Riesgos: No obtener el número de pacientes, por disminución en el número de casos de dengue grave en la época de desarrollo del proyecto.
No encontrar diferencias en el uso de las soluciones.

Dificultades: Aceptación del uso del HEA en las unidades de cuidados intensivos pediátrica.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Ranjit S, Kissoon N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:000–000.
2. See L, Abdel-Latif M, Teik A, Keong P, Kit S. Preventive transfusion in dengue shock syndrome—Is it necessary?. *J Pediatr* 2003; 143:682-4.
3. Wills B, Dung N, Loan H, Tam D, Thuy T, et al. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877-89.
4. Sommermeyer K, Cech F, Schossow R. Differences in chemicals structures between wasi maize- and potato starch-based hydroxyethyl starch volumen therapeutics. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2007; 9:127-33.
5. Mateo de Acosta D, Vasquez D, Porres M, Bedolla E, Waissbluth J. Hidroxietilalmidón (Hextend®) en solución electrolítica balanceada en el choque hipovolémico hemorrágico. *Rev. Chilena de Cirugía* 2010; 62(5):532-39.
6. Kaushik A, Pineda C, Kest H. Diagnosis and Management of Dengue Fever in Children. *Pediatr Rev* 2010; 31:e28-e35
7. World Health Organization. Dengue Epidemiological Alert: Update on Dengue Situation in the Americas. 19 August 2011.

8. San Martín J, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano J, Bouckennooghe A, Dayan H, Guzmán M. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82(1):128–35.
9. Instituto Nacional de Salud de Colombia, Pan American Health Organization, World Health Organization. Boletín de Vigilancia epidemia por dengue en Colombia. Enero 7 de 2011.
10. Instituto Nacional de Salud de Colombia, Pan American Health Organization, World Health Organization. Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue. 2010.
11. Sümpelmann R, Kretz FJ, Gäbler R, Luntzer R, Baroncini S, Osterkorn D et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in children: preliminary results of a European Prospective Multicenter Observational Postauthorization Safety Study (PASS). *Paediatr Anaesth* 2008; 18(10):929-33.
12. Osthaus WA, Witt L, Johannig K, Boethig D, Winterhalter M, Huber D et al. Equal effects of gelatin and hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.42) on modified thrombelastography in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(3):305-10.
13. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–19.
14. Guzman M, Halstead S, Artsob H, Buchy P, Farrar J, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology* 2010; s7-s16.
15. Argenta A, Eley B. Viral sepsis in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Infect Dis* 2009; 4:161–72.
16. Ranjit S, Kisson N, Gandhi D, Dayal A, Rajeshwari N, Kamath S. Early Differentiation Between Dengue and Septic Shock by Comparison of Admission Hemodynamic, Clinical, and Laboratory Variables: A Pilot Study. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23(6):368-75.
17. Vercueil A, Grocott M, Mythen M. Physiology, Pharmacology, and Rationale for Colloid Administration for the Maintenance of Effective Hemodynamic Stability in Critically Ill Patients. *Transfusion Medicine Reviews* 2005; 19(2):93-109.
18. Saudan S. Is the use of colloids for fluid replacement harmless in children?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:363–67.
19. Boldt J. Do plasma substitutes have additional properties beyond correcting volume deficits?. *Shock* 2006; 25(2):103-16.
20. American Thoracic Society Documents. Evidence-based Colloid Use in the Critically Ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1247–59.
21. Westphal M, James M, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl Starches: Different Products – Different Effects. *Anesthesiology* 2009; 111:187–202.
22. Boldt J. Saline versus balanced hydroxyethyl starch: does it matter?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:679–683.