

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO, BOGOTÁ, COLOMBIA

Tratamiento del dengue hemorrágico en la población pediátrica: una revisión sistemática

Dra. Ángela María Gutiérrez-Álvarez, Dr. Nicolás Medina Silva,² Dra. María Catalina Vargas Bazurto² y Dra. Sindy Montoya Osorio

RESUMEN

Se emplearon las bases de datos de Medline, Embase, Cochrane Library y Lilacs, para identificar los estudios clínicos que evaluaran la efectividad y seguridad de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento del dengue hemorrágico. Se incluyeron 8 estudios. El cuidado de soporte y apoyo, así como el tratamiento sintomático con la hidratación y el control agresivo de líquidos, si hay hipotensión durante el desarrollo de la enfermedad, son las ayudas más importantes para mejorar la supervivencia. El tratamiento con la metilprednisolona, la hidrocortisona, el sulfonato de sodio de carbazochromo (AC-17) y el factor VII activado recombinante no redujeron la mortalidad en niños con dengue hemorrágico. Actualmente, ninguna vacuna o tratamiento antiviral es eficaz para la prevención o el tratamiento del dengue hemorrágico.

Palabras clave: Dengue, fiebre dengue hemorrágica, síndrome de shock por dengue, dengue hemorrágico, tratamiento líquidos corporales.

El dengue hemorrágico (DH) y el síndrome de choque por dengue (SCD), son las manifestaciones severas de la fiebre por dengue, una enfermedad arboviral de gran importancia mundial desde las últimas décadas del siglo xx.¹ Afecta a casi medio millón de personas por año en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 90 % son niños menores de 15 años. Hoy día es una enfermedad endémica en 112 países.^{2,3} Durante la fase aguda de la enfermedad es difícil distinguir el dengue hemorrágico, del dengue clásico o de otros padecimientos como sarampión, rubéola, tifoidea, leptospirosis, malaria y otras enfermedades hemorrágicas agudas. No hay signos o síntomas patognomónicos durante la fase aguda.^{4,5}

Las características clínicas principales del dengue hemorrágico, que se presentan entre el 3ero. y 7mo. día del inicio de la enfermedad,⁶ están dadas por fenómenos hemorrágicos, los cuales se

manifiestan por trombocitopenia, sangrado menor o mayor;^{6,7} y en algunos casos, hemoconcentración y choque hipovolémico, debido a la extravasación de plasma. También puede verse derrame pleural, ascitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hipoalbuminemia, dolor abdominal severo, hepatomegalia marcada, reducción del gasto cardíaco y acidosis secundaria a hipoperfusión tisular.

De acuerdo con la severidad de los síntomas clínicos, el dengue hemorrágico se divide en 4 grados: a) Grado I, fiebre acompañada por síntomas constitucionales no específicos, la única manifestación hemorrágica es una prueba positiva del torniquete,^{5,8} aparición de hematomas ante traumas muy leves, o ambos; b) Grado II, sangrado espontáneo generalmente en la piel además de las manifestaciones del grado I, y otras hemorragias; c) Grado III, falla circulatoria dada por un pulso

¹ Profesora Investigadora.

² Médicos Generales.

rápido y débil, estrechamiento de la presión del pulso, hipotensión, piel húmeda, fría y pegajosa e inquietud; d) Grado IV, choque profundo con presión arterial y pulso imperceptibles.⁹

El diagnóstico definitivo de infección por dengue se realiza por medio de pruebas de laboratorio, que consisten en aislamiento viral, la detección del antígeno o RNA viral en el suero o tejido, o detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente.^{5,8} El tratamiento se centra en soporte y control de signos vitales.⁹ La prevención reside en la erradicación del principal agente transmisor, *Aedes aegypti*¹⁰ y el desarrollo de vacunas tetravalentes.^{11,12} Además del soporte básico, existen intervenciones específicas como corticoides endovenosos, sulfonato sódico de carbazocromo (AC-17) y gammaglobulinas⁴ que teóricamente tendrían un efecto sobre algún punto de la fisiopatología del dengue hemorrágico; sin embargo, se desconoce la efectividad de esas intervenciones y la evidencia clínica es controvertida en la mayoría de los casos.

Se propuso mediante una revisión sistemática de la literatura y evidencia clínica disponible, evaluar la efectividad y seguridad de las diferentes alternativas de tratamiento del dengue hemorrágico.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda independiente por 2 autores AMG y NMS de todos aquellos ensayos clínicos encontrados por medio de términos clave acerca del tratamiento del dengue hemorrágico, que se encontraran entre las fechas de enero de 1966, a marzo de 2005; la búsqueda cubrió las bases de datos siguientes: COCHRANE, MEDLINE, EMBASE y LILACS, con combinaciones de los términos MeSH y términos textuales siguientes: "dengue hemorrhagic fever" "hemorrhagic fevers, viral" "dengue", "dengue virus" "hemorrhagic fever", "haemorrhagic fever", "shock, hemorrhagic" "shock syndrome", "treatment", "therapy (subheading)", "treatment outcome" "therapies, investigational" "dengue hemorrágico" y "tratamiento"; como límites se establecieron únicamente ensayos clínicos (clinical trials) y estudios en humanos. Esta búsqueda se realizó por medio

electrónico, se analizó el título y contenido del resumen de los artículos obtenidos y se revisó el artículo completo de aquellos que se consideraran pertinentes. Además, se llevó a cabo una revisión manual de las referencias presentadas en cada artículo, con el fin de identificar otros estudios que la búsqueda electrónica en algún momento no identificara. No fueron contactados autores ni se buscaron datos no publicados. Se excluyeron aquellos artículos dedicados a tratamiento de dengue clásico, los reportes de caso, las publicaciones en forma de resumen o que se encontraran en un idioma distinto al español o inglés, y los estudios de tratamientos en fase de investigación. Los estudios debían reportar comparación con otra alternativa terapéutica o con placebo. Todos los estudios elegidos fueron leídos de forma independiente por cada autor y la validez de cada ensayo incluido fue evaluada de acuerdo con los parámetros establecidos por *The Cochrane Handbook*¹³ que tiene en cuenta 4 aspectos: método de asignación de los participantes a una intervención dentro del estudio, cegamiento, seguimiento y definición de caso.

Cualquier discrepancia fue resuelta mediante una discusión entre ellos.

La siguiente información se obtuvo de cada artículo: criterios para diagnóstico de dengue hemorrágico, tratamiento recibido, tipo, dosis, vía de administración, tamaño de muestra, diseño, método de asignación de los participantes a cada intervención, tipo y calidad de enmascaramiento, duración del seguimiento, medidas de desenlace, mortalidad, morbilidad y efectos adversos.

RESULTADOS

La presentación de resultados se adhiere a las recomendaciones sugeridas por la declaración de QUORUM.¹⁴ Se identificaron 17 artículos que fueron revisados en su totalidad¹⁵⁻³¹ y posteriormente 5 fueron excluidos por no estar relacionados con tratamiento²³⁻²⁷ y 1 por no estar relacionado con dengue hemorrágico,²⁸ 3 artículos²⁹⁻³¹ no pudieron ser obtenidos y por lo tanto no se ponen en esta revisión. Se incluyeron y analizaron profundamente 8 estudios clínicos publicados entre 1974 y 2004 (tabla).¹⁵⁻²²

TABLA. Estudios incluidos sobre las diferentes alternativas de tratamiento del dengue hemorrágico

Estudio/ Año	Intervención	Tipo de estudio	Criterios de diagnóstico	Desenlaces	Resultados
Sumarmo et al., 1974	Cortisona 25-50 mg/kg/d vs. placebo	Controlado no aleatorizado	Análogos a los de la OMS (incluyen fiebre, manifesta- ciones hemorrá- gicas, trombocito- penia y hemocon- centración)	Mortalidad, manifestaciones de sangrado, duración del choque, derrame pleural	No se encontró ninguna diferencia estadísticamen- te significativa
Sumarmo et al., 1982	Hidrocortisona 50 mg/kg vs. placebo	Aleatorizado estratificado por edad, a doble ciegas	Establecidos por la OMS (1975)	Mortalidad, duración del choque, requeri- mientos de reanima- ción hídrica	No se encontró ninguna ventaja terapéutica que justifique su uso
Tassniyom et al., 1993	Metilprednisolona 30 mg/kg vs. placebo	Aleatorizado, estratificado por edad, a doble ciegas	Establecidos por la (1986) OMS	Mortalidad, duración del choque, hemató- crito, duración de la hospitalización, complicaciones.	No tiene significancia relevante en el tratamiento del choque por dengue
Tassniyom et al., 1997	AC-17 300 mg y luego 150 mg vs. placebo (Vit. B)	Aleatorizado, estratificado por edad y sexo, a doble ciegas	No hay criterios claros de diagnóstico	Hematócrito, duración de la fiebre, duración de la hospitalización, instauración del choque, sangrado	No tiene significancia relevante en el trata- miento del dengue hemorrágico o choque por dengue
Dung et al., 1999	Dextran® vs. Gelifundol® vs. Lactato de Ringer vs. Solución salina normal	Aleatorizado, a doble ciegas	Análogos a los de la OMS (incluyen fiebre, manifestaciones hemorrágicas, y hemoconcentración)	Hematócrito y otros parámetros del hemograma, frecuen- cia cardíaca, tensión arterial, índice cardíaco, duración del choque recurrencia del choque	No existe ninguna diferencia entre el grupo de coloides y el de cristaloides
Nhan et al., 2001	Dextran® vs. Gelifundol® vs. Lactato de Ringer vs. Solución salina "normal"	Aleatorizado, a doble ciegas	Análogos a los de la OMS (incluyen fiebre, manifesta- ciones hemorrágicas, y hemoconcentración)	Presión del pulso, duración del choque, recurrencia del choque, requeri- mientos de reanima- ción hídrica, hemató- crito, requerimientos de furosemida	El lactato de Ringer tiene un desempeño inferior a los otros 3 regímenes en el tratamiento del dengue hemorrágico y el choque por dengue
Cam et al., 2002	CPAP vs. O ₂ por máscara facial	Aleatorizado, abierto	Establecidos por la OMS (1997)	Tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respira- toria, presión venosa asociada al dengue central, saturación de O ₂ , PaO ₂	El CPAP es favorable en el tratamiento de la falta respiratoria asociada al dengue hemorrágico
Chuansumrit et al., 2004	Factor VII recombinante vs. múltiples hemode- rivados	Controlado no aleatorizado, abierto	Establecidos por la OMS (1997)	Duración del sangrado, episodios de sangrado, cantidad de hemoderivados necesarios para la reanimación del choque, tiempos de coagulación, dímero D	No existe diferencia significativa de los tiempos de protrombina, niveles de FVIIC y dímero D, entre los grupos con desenlace clínico favorable y desfavorable

Los 8 estudios incluyeron un total de 615 pacientes menores de 15 años de edad, en 6 estudios aleatorizados (1 abierto y 5 a doble ciegas) y 2 estudios controlados no aleatorizados. En 4 estudios tomaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{9,32} dados por: fiebre, sangrado, cualquier manifestación hemorrágica o prueba de torniquete positiva; hemoconcentración, elevación del hematocrito de 20 % o más; trombocitopenia, plaquetas menores o iguales que 100 000 mm³, para el diagnóstico de dengue hemorrágico, y 4 estudios tomaron criterios análogos a los de la OMS. Para el diagnóstico de síndrome de choque por dengue se tuvo en cuenta además la presencia de choque, dado por una presión de pulso menor o igual que 20 mmHg, lo cual requiere reanimación con líquidos.

El uso de coloides frente a cristaloides en la reanimación hídrica en el dengue hemorrágico ha sido evaluado en 2 estudios. El primero, de *Dung* y otros,¹⁹ es un estudio aleatorizado, a doble ciegas, con una muestra de 50 pacientes y criterios clínicos para diagnóstico propios, en el cual se pretendía demostrar la superioridad del uso de coloides, pero finalmente no se demuestra una mejor respuesta en el grupo de coloides frente a los cristaloides. En un segundo estudio realizado por *Ngo* y otros,²⁰ un estudio aleatorizado, a doble ciegas, que incluyó 230 pacientes, con criterios no claros de caso y control; se compara el uso de lactato, solución salina, dextrán y gelatina; en este los grupos no eran comparables pues había diferencias en la severidad de la enfermedad entre estos, lo que no permitió demostrar un claro beneficio de alguno de los 4 fluidos estudiados; sin embargo el grupo asignado a terapia con lactato fue el que tuvo resultados menos beneficiosos.

Sumarmo y otros,¹⁵ en 1975, realizaron un estudio en 28 pacientes, controlado no aleatorizado para la evaluación del uso de esteroides en el síndrome de choque por dengue, con los criterios para el diagnóstico similares a los de la OMS; no aclaran si fue a ciegas, para comparar en un grupo la administración de líquidos con cortisona en dosis de 25-50 mg/kg/d, solo frente a líquidos. Encontraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la duración del choque entre los 2 grupos. En el número de muertes hubo 6/18 en el grupo de esteroides y 4/10 en el grupo de líquidos solamente. A pesar de haber tenido una muestra pequeña, los autores concluyen que se

puede tener unos resultados buenos sin el uso de esteroides.

En 2 estudios aleatorizados, a doble ciegas, estratificados por edad, con seguimiento completo, definición de casos y controles por criterios de la OMS, y riesgo de sesgo bajo; *Sumarmo* y otros¹⁶ con 97 pacientes y *Tassniyon* y otros¹⁷ con 63 pacientes, encontraron que el uso de hidrocortisona y metilprednisolona no tiene ninguna significancia en el tratamiento del dengue hemorrágico y no provee ninguna ventaja terapéutica.

En cuanto al uso de sulfonato sódico de carbazocromo (AC-17), en un estudio realizado por *Tassniyon* y otros,¹⁸ estudio aleatorizado con 95 pacientes sin criterios claros de definición de caso con un riesgo de sesgo alto, se concluye que el AC-17 no tiene ninguna utilidad en el tratamiento del dengue hemorrágico.

El uso de el factor VII recombinante activado para controlar el sangrado en dengue hemorrágico fue evaluado por *Chuansumrit* y otros,²² en un estudio no aleatorizado con criterios diagnósticos de la OMS, donde incluyó 15 pacientes, en 2 grupos no comparables clínicamente; no se encontró una diferencia significativa en cuanto a tiempos de protrombina, niveles de factor VIIC y dímero D, entre los diferentes desenlaces clínicos como tampoco en relación con los niveles de pretratamiento. Como debilidad de este estudio se encuentra que los casos fatales no fueron estudiados con autopsia.

Cam y otros²¹ compararon la utilidad de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) contra máscara de oxígeno, en 37 pacientes con falla respiratoria debida a dengue hemorrágico en un estudio aleatorizado, abierto, con definiciones de caso por criterios de la OMS y encontraron resultados menos favorables en el grupo de máscara de oxígeno; estos pacientes mejoraron una vez fueron pasados a CPAP. Se concluye que el uso de CPAP es favorable en la falla respiratoria asociada a dengue hemorrágico.

DISCUSIÓN

El tratamiento del dengue es básicamente sintomático y de soporte.^{33,34} No existe vacuna ni medicación antiviral específica.¹² No hay agentes

terapéuticos específicos para esta enfermedad; los esteroides,¹⁵⁻¹⁷ el carbazocromo (que disminuye la permeabilidad capilar)¹⁸ y el factor VII recombinante activado²² no aportan en el proceso terapéutico. El tratamiento de soporte debe estar dirigido a prevenir, diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones, en especial las relacionadas con la fuga plasmática o hipovolemia, hemorragias y síndrome de choque. La experiencia de los pediatras en el sudeste asiático señala que el período crítico del dengue hemorrágico ocurre durante la transición de la fase febril a la fase afebril, que normalmente se produce después del tercer día.

Los signos vitales deben ser monitorizados cada 1-2 h para detectar la progresión al estado de choque. La determinación del número de plaquetas y del hematócrito debe realizarse cada 4-6 h (o por lo menos 2 veces al día) pues son una guía indispensable para el tratamiento, porque reflejan el grado y la evolución de la extravasación de plasma y por consiguiente, la necesidad de administración intravenosa de líquidos.⁸

Un control de enzimas hepáticas es recomendable, dada la posibilidad de falla y encefalopatía hepática como complicaciones. Existe controversia sobre el tipo de líquido recomendable para realizar la reposición en el dengue hemorrágico; se han evaluado diferentes estrategias de reanimación hídrica,^{19,20} y con el material revisado se encontró que no existe evidencia que muestre una diferencia significativa entre la reanimación con coloides o cristaloides; sin embargo, se observa una tendencia desfavorable cuando se utiliza lactato de Ringer como fluido de reanimación. Si bien la evidencia no es suficiente para contraindicar su uso, este grupo de revisión considera apropiado desestimularlo.

Si se requieren antipiréticos durante el cuadro febril, se pueden administrar medicamentos como el acetaminofen, porque los salicilatos y los antiinflamatorios no esteroideos no deben emplearse, al poder complicar el cuadro hemorrágico debido a que inhiben la agregación plaquetaria e interfieren con la formación de protrombina.¹¹

El efecto de la administración de los esteroides, metilprednisolona o hidrocortisona a los pacientes con dengue hemorrágico fue evaluado en 3 estudios,¹⁵⁻¹⁷ los cuales mostraron que la mortalidad, duración del choque y los requerimientos de líquidos

fueron similares entre los grupos que recibieron o no tratamiento con corticoides. Luego los esteroides no producen ninguna ventaja terapéutica adicional a la reposición adecuada de líquidos en el control del dengue hemorrágico o síndrome de choque por dengue.³⁵

La falla ventilatoria con $PO_2 < 60$ mmHg es una complicación directamente relacionada con la fisiopatología de la enfermedad y no es un hallazgo infrecuente; los pacientes que desarrollan falla ventilatoria requieren intubación y respiración asistida para su tratamiento;³⁶ sin embargo, en los últimos años el CPAP se presenta como una opción atractiva para el control de estos pacientes. La evaluación objetiva de esta intervención presenta múltiples dificultades técnicas, sin embargo, la evidencia actual respalda su uso para el control primario de la falla ventilatoria en pacientes con dengue hemorrágico o síndrome de choque por dengue.

El sangrado en el dengue hemorrágico/síndrome de choque por dengue puede darse por una combinación de factores como la trombocitopenia, trastornos de la coagulación y vasculopatía. En relación con el tratamiento de la trombocitopenia con transfusión de plaquetas, no se encontraron estudios clínicos experimentales o cuasi experimentales. Se describen series de casos³⁷ y estudios observacionales analíticos,³⁸ que no permiten tomar decisiones definitivas en cuanto a su efecto en el conteo final de plaquetas, tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT). Asimismo la evidencia disponible al momento de la revisión no permite recomendar otras intervenciones específicas como el AC-17¹⁸ y el factor VII recombinante²² para el tratamiento de estas entidades; sin embargo hacen falta estudios más sólidos que evalúen esas intervenciones.

El realizar un estudio de dengue hemorrágico tiene dificultades metodológicas dadas las dificultades para el diagnóstico clínico,³⁹ pues su severidad es un continuo donde sutiles variaciones pueden establecer un grado variable de esta. La OMS diferencia la fiebre por dengue como una enfermedad no específica, febril, con síntomas sistémicos que en ocasiones se acompaña de manifestaciones hemorrágicas, con el dengue hemorrágico en el que hay un aumento de la

permeabilidad vascular siempre acompañado de alguna manifestación hemorrágica y que en ocasiones, los casos más severos, progresa a un síndrome de choque por dengue.^{9,32} Esta clasificación de la OMS tiene como fin una rápida identificación de los pacientes en mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el dengue, para facilitar la priorización en la atención y un adecuado uso de recursos. Sin embargo, en la clasificación se sobreponen aspectos clínicos y de laboratorio y hay inconsistencias que hacen difícil determinar el diagnóstico en algunos pacientes. Con esta limitación, obviamente se cometen sesgos en el momento de evaluar un procedimiento terapéutico, como sucedió en algunos de los estudios evaluados. Los pacientes no eran comparables en ambos brazos del estudio correspondiente. Otra limitación es la imposibilidad de realizar estudios a ciegas para ciertas intervenciones, como en el caso de la evaluación del CPAP, lo que introduce sesgos en el momento de evaluar un resultado. La evidencia revisada solo incluye población pediátrica, principalmente del sur de Asia, por lo cual la aplicación de las recomendaciones generadas por esta revisión deben tomar en cuenta las diferencias étnicas y etáreas al intervenir una población diferente a la estudiada. Asimismo la evidencia obtenida fue insuficiente en la mayoría de los casos para generar recomendaciones incontrovertibles. No se presentó ningún conflicto de interés financiero, político o académico.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Gerardo González, profesor e investigador de dengue de la Universidad Industrial de Santander, por la revisión del manuscrito, sugerencias y aportes.

Treatment of hemorrhagic dengue in the pediatric population: a systematic review

SUMMARY

Electronic database Medline, Embase, Cochrane Library and Lilacs were used to retrieve the clinical trials that will evaluate the various therapeutical options available for management of hemorrhagic dengue. Eight clinical studies were included. Supportive care and symptomatic treatment through hydration

and aggressive fluid management, if hypotension develops in the course of disease, are the most important aids to improve survival. Treatment with corticosteroids such as methylprednisolone, hydrocortisone, carbazochorome sodium sulfonate (AC-17) and recombinant activated factor VII did not reduce mortality in children with hemorrhagic dengue. At present, no vaccine or effective antiviral treatment is available for the prevention or treatment of hemorrhagic dengue.

Key words: Dengue hemorrhagic fever, dengue shock syndrome, treatment, body fluids.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Halstead SB. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. *World Health Stat Q* 1992;45(2-3):292-8.
2. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 1997;50(3-4):161-9.
3. Ehrenkranz N, Ventura R. Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States: past, present and potential problems. *N Engl J Med* 1971;285:1460-9.
4. Tsai TF, Vaughn D, Solomon T. Flaviviruses (yellow fever, dengue hemorrhagic fever, japanese encephalitis, St Louis encephalitis, tick-borne encephalitis). In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.1926-50.
5. Faingezicht I, Avila ML. Diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con dengue. *Rev Med Hosp Nac Niños Costa Rica* 1999;34:33-41.
6. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352(9132):971-7.
7. Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. *J Pediatr* 1997;131:516.
8. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 2004;80:588-601.
9. World Health Organization. *Technical Guide for Diagnosis, Treatment, Surveillance, Prevention, and Control of Dengue Haemorrhagic Fever*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
10. Claro LB, Tomassini HC, Rosa ML. Dengue prevention and control: a review of studies on knowledge, beliefs, and practices. *Cad Saude Publica* 2004;20(6):1447-57.
11. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: An escalating problem. *BMJ* 2002;324(7353):1563.
12. Kanasa-thasan N, Sun W, Kim-Ahn G, Van Albert S, Putnak JR, King A, et al. Safety and immunogenicity of attenuated dengue virus vaccines (Aventis Pasteur) in human volunteers. *Vaccine* 2001;19(23-24):3179-88.
13. Alderson P, Green S, Higgins JPT. Assessment of study quality. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [updated March 2004]; Section 4. Access: July 25 2004. Available: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
14. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Rev Esp Salud Publica* 2000;74(2):107-18.
15. Sumarmo SP, Widya MS, Martoatmodjo K. Clinical observations on dengue shock syndrome. *Paediatr Indones* 1975;15:151-60.
16. Sumarmo SP, Talogo W, Asrin A, Isnuhandojo B, Sahudi A. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics* 1982;69(1):45-9.

17. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, Rojanasuphot S. Failure of high-dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo-controlled, double-blind study. *Pediatrics* 1993;92(1):111-5.
18. Tassniyom S, Vasanawathana S, Dhiensiri T, Nisalak A, Chirawatkul A. Failure of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997;131(4):525-8.
19. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):787-94.
20. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):204-13.
21. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, Tien NM, Tuan HM, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002;48(6):335-9.
22. Chuansumrit A, Tangnararatchakit K, Lektakul Y, Pongthanapisith V, Nimjaroeniyom N, Thanarattanakorn P, et al. The use of recombinant activated factor VII for controlling life-threatening bleeding in Dengue Shock Syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15(4):335-42.
23. Wali JP, Biswas A, Chandra S, Malhotra A, Aggarwal P, Handa R, et al. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol* 1998;64(1):31-6.
24. Pichyangkul S, Endy TP, Kalayanaroj S, Nisalak A, Yongvanitchit K, Green S, et al. A blunted blood plasmacytoid dendritic cell response to an acute systemic viral infection is associated with increased disease severity. *J Immunol* 2003;171(10):5571-8.
25. Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R. Validity of tourniquet test in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India* 1999;47(2):203-4.
26. Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN, Sharma SK, Berry M, Pandey RM. Sonographic findings in grade III dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Ultrasound* 2000;28(1):34-7.
27. Laur F, Murgue B, Deparis X, Roche C, Cassar O, Chungue E. Plasma levels of tumour necrosis factor alpha and transforming growth factor beta-1 in children with dengue 2 virus infection in French Polynesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92(6):654-6.
28. Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N, Jatanasen S, Laorakpongse T, Innis BL, et al. Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med* 1988;319(10):608-14.
29. Kasim YA, Anky Tri Rini KE, Sumarmo SP. Hyperventilation in children with dengue hemorrhagic fever (DHF). *Paediatr Indones* 1991;31(9-10):245-52.
30. Funahara Y, Sumarmo SP, Shirahata A, Harun SR, Setiabudy-Dharma R, Nathin MA, et al. Protection against marked plasma leakage in dengue haemorrhagic fever by infusion of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17). *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18(3):356-61.
31. Pongpanich B, Bhanchet P, Phanichyakarn P, Valyasevi A. Studies on dengue haemorrhagic fever. Clinical study: an evaluation of steroids as a treatment. *J Med Assoc Thai* 1973;56(1):6-14.
32. Alejandria M. Dengue Fever. *Clin Evid* 2004;11:963-70.
33. Soni A, Chugh K, Sachdev A, Gupta D. Management of dengue fever in ICU. *Indian J Pediatr* 2001;68(11):1051-5.
34. Halliday MA, Segar WE. Maintenance need for water: in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823.
35. Sumarmo SP. The role of steroids in dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18(3):383-9.
36. Nogueira SA. Dengue. *J Pediatr* 1999;75(1):9-14.
37. Chuansumrit A, Phimolthares V, Tardtong P, Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W, Kowsathit P, et al. Transfusion requirements in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31(1):10-4.
38. Chairulfatah A, Setiabudi D, Agoes R, Colebunders R. Thrombocytopenia and platelet transfusions in dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *Dengue Bull* 2003;27:138-43.
39. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(2):172-9.

Recibido: 12 de diciembre de 2005. Aprobado: 15 de mayo de 2006.

Dra. *Ángela María Gutiérrez-Álvarez*. Oficina de Investigaciones, Facultad de Medicina Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Teléf.: 571 3474570 ext 345 Fax 571-3474570 ext 236. Calle 63D No. 24-31, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: amgutier@urosario.edu.co