

Guía de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento del dengue

**Adaptación de la Guía de la
Organización Panamericana de la
Salud (OPS)**



Guía de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de dengue
Adaptación de las Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el
chikunguña y el zika de Organización Panamericana de la Salud (OPS). Disponible en:
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55125>

Noviembre 2024. Argentina

Índice

TABLA DE RECOMENDACIONES	3
INTRODUCCIÓN	5
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y CONTEXTO A NIVEL MUNDIAL Y REGIONAL	5
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ARGENTINA	5
ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GUÍA	6
METODOLOGÍA	7
GRUPO ELABORADOR DE LA ADAPTACIÓN	7
PREPARACIÓN DE LA INFORMACIÓN	7
PROCESO DE ADAPTACIÓN	7
MANEJO DE LOS CONFLICTOS DE INTERÉS	8
REVISIÓN DEL DOCUMENTO	9
CÓMO USAR ESTA ADAPTACIÓN	9
RECOMENDACIONES	11
PREGUNTA 1. ANTE LA SOSPECHA DE INFECCIÓN POR DENGUE: ¿QUÉ HALLAZGOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS PERMITEN DIFERENCIAR AL DENGUE DE OTRAS ENFERMEDADES FEBRILES?	11
PREGUNTA 2. ¿QUÉ HALLAZGOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS BÁSICOS DEBEN CONSIDERARSE PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON RIESGO DE EVOLUCIÓN A ENFERMEDAD GRAVE (SIGNOS DE ALARMA)?	14
PREGUNTA 3. ¿QUÉ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SON ÚTILES PARA IDENTIFICAR PACIENTES QUE PODRÍAN REQUERIR MANEJO INTRAHOSPITALARIO?	19
PREGUNTA 4. EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DENGUE, ¿DEBE UTILIZARSE UN ESQUEMA DE HIDRATACIÓN ORAL INTENSA?	23
PREGUNTA 5. EN PACIENTES CON DENGUE Y SIGNOS DE ALARMA, ¿DEBE INDICARSE HIDRATACIÓN PARENTERAL?	28
PREGUNTA 6. EN PACIENTES CON DENGUE QUE RECIBEN HIDRATACIÓN PARENTERAL, ¿DEBE INICIARSE LA REANIMACIÓN CON CRISTALOIDES O COLOIDES?	32
PREGUNTA 7. EN PACIENTES CON DENGUE Y TROMBOCITOPENIA, ¿DEBE INDICARSE LA TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES (CONCENTRADO DE PLAQUETAS O PLASMA FRESCO CONGELADO)?	35
PREGUNTA 8. EN PACIENTES CON DENGUE, ¿QUÉ INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS PUEDEN INDICARSE PARA EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS?	39
PREGUNTA 9. EN PACIENTES CON DENGUE GRAVE, ¿DEBE INDICARSE TRATAMIENTO CON ESTEROIDES SISTÉMICOS?	43
PREGUNTA 10. EN PACIENTES CON DENGUE GRAVE ¿DEBE INDICARSE TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS?	46

<u>ANEXO 1. PROFESIONALES QUE COLABORARON EN LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA</u>	49
GRUPO ELABORADOR DE LA ADAPTACIÓN	49
PANEL DE EXPERTOS	49
REVISORES EXTERNOS	51
<u>ANEXO 2. TABLAS DE EVIDENCIA</u>	52
PREGUNTA 1.	52
PREGUNTA 2 Y 3.	60
PREGUNTA 4.	73
PREGUNTA 5.	75
PREGUNTA 6.	76
PREGUNTA 7.	78
PREGUNTA 8.	80
PREGUNTA 9.	83
PREGUNTA 10.	85

Tabla de recomendaciones

Recomendación	Fuerza y Dirección	Adaptación/ Adopción
En todos los controles clínicos se recomienda realizar un examen físico detallado, incluyendo signos de deterioro hemodinámico (pulsos periféricos, relleno capilar y TA), acumulación de líquidos, deshidratación etc.	Punto de buena práctica	De Novo
1. Se recomienda tener en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio potencialmente útiles para orientar el diagnóstico clínico diferencial ante la sospecha de infección por dengue.	No aplica	Adaptación
2. Se sugiere utilizar signos de alarma para identificar a los pacientes con riesgo incrementado de evolución a dengue grave.	Condicional A favor	Adaptación
3. Se sugiere utilizar criterios de hospitalización para los pacientes con dengue.	Condicional A favor	Adaptación
4. Se recomienda utilizar un esquema de hidratación oral intensa en pacientes con dengue para disminuir la progresión a las formas graves y la aparición de complicaciones por esta enfermedad.	Fuerte A favor	Adaptación
5. Se recomienda indicar la hidratación parenteral en los pacientes con dengue y, al menos, un signo de alarma	Fuerte A favor	Adaptación
6. Se recomienda usar cristaloides en lugar de coloides en el manejo inicial de los pacientes con choque por dengue.	Fuerte A favor	Adopción
7. Se recomienda no transfundir hemocomponentes (concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado) a los pacientes con dengue y trombocitopenia	Fuerte En contra	Adaptación
8. Se sugiere el uso de paracetamol (acetaminofeno) o dipirona (metamizol) en lugar de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos o esteroides para el manejo sintomático inicial en los pacientes con dengue.	Condicional A favor	Adaptación

9. Se sugiere NO administrar esteroides sistémicos a los pacientes en choque por dengue.

Condicional
En contra

Adaptación

10. Se sugiere NO indicar inmunoglobulinas para el tratamiento del dengue grave.

Condicional
En contra

Adopción

Introducción

Situación epidemiológica y contexto a nivel mundial y regional

El dengue es el arbovirus más extendido en la Región de las Américas, cuya incidencia ha aumentado progresivamente en las últimas cuatro décadas. Entre 2000 y 2018, la OMS documentó un aumento del 800% en los casos de dengue¹. Al analizar el año 2024, se ha registrado un aumento de 209% en comparación al mismo período del 2023 y 387% con respecto al promedio de los últimos 5 años². Los brotes en la región en los últimos años han sido particularmente más severos debido a la co-circulación de múltiples serotipos del virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, y DENV-4), ya que este fenómeno aumenta el riesgo de manifestaciones graves. El aumento en los casos de dengue, especialmente en áreas tropicales y subtropicales, se atribuye a fenómenos ambientales como el incremento de precipitaciones y temperaturas, que favorecen la proliferación de *Aedes aegypti*; factores sociales como la urbanización desordenada. Además, la insuficiencia en los sistemas de vigilancia y la falta de control vectorial y atención clínica han exacerbado la propagación del virus.

Situación epidemiológica en Argentina³

En los últimos 5 años, Argentina evidenció un aumento progresivo de casos de dengue y nuevos brotes en departamentos sin historia previa de transmisión y, a partir del año 2023, se constató la ininterrupción de la circulación durante la temporada invernal en la región del Noreste, determinando así un patrón de crecimiento sostenido en diversas regiones. A lo largo de la última temporada (2023/2024), se notificaron 583.297 casos de dengue, esta cifra representa un aumento de 3,41 veces respecto 2022/2023, y un aumento de 8,65 veces comparado con 2019/2020. La incidencia acumulada fue de 1.239 casos por 100.000 habitantes con importantes diferencias regionales: NOA (2.648 casos/100.000 habitantes), NEA (1.284 casos/100.000 habitantes) y Centro (1.126 casos/100.000 habitantes). En términos absolutos, la región Centro concentra el 60,2% de los casos, seguida por NOA (27,7%) y NEA (10%). La incidencia acumulada fue mayor en los grupos etarios de 20 a 39 años y las tasas más bajas se observaron en los mayores de 80 años y en los menores de 10 años. Se identificaron tres serotipos circulantes, con predominio de DEN-2, seguido por DEN-1 y casos aislados de DEN-3. De los casos reportados, 1.638 fueron clasificados como dengue grave (0,28%), y 419 fallecieron, con una letalidad de 0,072%. El 54% de los fallecidos eran de sexo femenino, con una mediana de edad de 49 años. La tasa de mortalidad fue más alta en los grupos de mayores de 80 años, seguido por los grupos de 70 a 79 y 60 a 69. La tríada clínica más frecuente tanto en casos leves como fallecidos fue: fiebre, cefalea y mialgias, mientras que, en menores de 20 años, se evidenció que el 65% de los casos fatales presentaron al menos una manifestación

¹ [Evaluación de Riesgos para la salud pública sobre dengue en la Región de las Américas - 12 de diciembre del 2023 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud](#)

² [Informe de situación No 42. Situación epidemiológica del dengue en las Américas - Semana epidemiológica 42, 2024 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud](#)

³ Informe final temporada 2023/2024. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Link: [ben_717_se_32_1982024-vf.pdf](#)

gastrointestinal. En 38% de los casos fatales se identificaron comorbilidades preexistentes, siendo las más comunes enfermedades cardíacas, obesidad y diabetes.

La circulación de múltiples serotipos, las condiciones ambientales y sociales, y la capacidad limitada de los sistemas de salud para responder adecuadamente han exacerbado la propagación y severidad de la enfermedad en la región, determinando así un contexto epidemiológico complejo.

Alcances y objetivos de la guía

La presente guía se encuentra dirigida a los equipos de salud del primer, segundo y tercer nivel de atención quienes estén involucrados en el diagnóstico y tratamiento de personas con dengue. En el **primer nivel de atención**, se incluye a médicos generales, pediatras y personal de enfermería, quienes son responsables de la atención inicial y continua de los pacientes en las comunidades, desempeñando un papel crucial en la detección temprana y el manejo básico de los casos de dengue. También abarca a promotores de salud y agentes sanitarios capacitados en la temática, encargados de la identificación, control y vigilancia de enfermedades en la comunidad. En el **segundo y tercer nivel de atención**, la guía está dirigida al equipo de salud encargado del manejo de los casos de dengue que presentan complicaciones o requieren un tratamiento más intensivo y especializado, así como a aquellos pacientes graves o críticos que necesitan cuidados intensivos. Este grupo incluye médicos generales, especialistas en enfermedades infecciosas, pediatras, médicos internistas, intensivistas, personal de enfermería, personal de laboratorio y profesionales que trabajan en unidades de cuidados intensivos.

El **objetivo** de esta Guía de Práctica Clínica es formular recomendaciones para el diagnóstico y la atención de las personas con sospecha de dengue de todos los grupos etarios que se encuentren dentro de nuestro país.

Metodología

El presente documento es una adaptación de las Directrices para el Diagnóstico Clínico y el Tratamiento del Dengue, el Chikunguña y el Zika, elaborado por la Organización Panamericana de la Salud en 2022⁴.

Esta guía de práctica clínica fue desarrollada mediante la metodología de adaptación de recomendaciones propuesta por el grupo GRADE⁵ y de acuerdo con la Guía para la adaptación de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud de la Nación⁶.

Grupo elaborador de la adaptación

En el proceso de adaptación participaron los siguientes equipos de trabajo:

Grupo coordinador general: A cargo de la Dirección de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

Grupo colaborador: Equipos de la Dirección de Epidemiología, Dirección Nacional de Abordaje por Cursos de Vida, Dirección Nacional de Atención Primaria y Salud Comunitaria, Dirección de Adolescencias y Juventudes y la Secretaría de Gestión Administrativa.

Equipo metodológico: A cargo de expertos en metodología para el desarrollo de guías de práctica clínica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria.

Panel de expertos: Compuesto por profesionales de la salud con experiencia en el manejo de pacientes con dengue en todos los niveles de cuidado.

Preparación de la información

El equipo metodológico realizó un análisis de las recomendaciones presentes en la guía de base. La información fue presentada y modificada de acuerdo con el objetivo de la presente guía con el objetivo de lograr mayor claridad y eficiencia en el proceso de adaptación a realizar.

Proceso de adaptación

El proceso de adaptación se realizó siguiendo las siguientes etapas:

1. Priorización de las preguntas y recomendaciones a adaptar: El grupo organizador en conjunto con el equipo metodológico determinaron los escenarios y las intervenciones a ser incluidos en el proceso de adaptación. Las recomendaciones incluidas en la guía original que respondían a las preguntas que contemplaban dichos escenarios e intervenciones fueron seleccionadas para ser adaptadas.

⁴ Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Edición corregida. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275324875>

⁵ Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

⁶ Secretaría de Gobierno De Salud. Resolución 2502/2019. Guía para la adaptación de guías de práctica clínica. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-2502-2019-329832/texto>

2. Apropriabilidad del cuerpo de la evidencia para su adaptación: El equipo metodológico analizó el cuerpo de evidencia utilizado en la guía original sobre los efectos en la salud de cada intervención correspondiente a cada recomendación priorizada para ser adaptada.
3. Síntesis de evidencia sobre los efectos en la salud: Para aquellas recomendaciones definidas como plausibles de ser adaptadas se utilizó las síntesis de evidencia originales construidas siguiendo la metodología GRADE para el análisis de la certeza de la evidencia. Dichas síntesis de evidencia fueron presentadas a los miembros del panel de expertos sin realizar ninguna modificación a las mismas.
4. Evaluación de los juicios originales sobre las recomendaciones, justificaciones y los factores que las determinan: Las recomendaciones originales seleccionadas como plausibles de adaptación junto con sus justificaciones y los juicios emitidos por el panel de la OPS para cada uno de los dominios incluidos en el marco de evidencia a la recomendación fueron presentados al panel de expertos de Argentina. Mediante encuestas individuales, cada miembro del panel de expertos de Argentina manifestó su acuerdo o desacuerdo con la dirección y la fuerza de cada una de las recomendaciones originales seleccionadas para ser adaptadas. Cada uno de los miembros del panel de expertos de Argentina analizó la información utilizada en el desarrollo de las recomendaciones originales así como los juicios del panel de expertos de la OPS y manifestó su acuerdo o desacuerdo con estos juicios también mediante encuestas individuales, así como los comentarios adicionales que considerara pertinente.
5. Panel de consenso: Se realizaron 3 encuentros sincrónicos donde, luego del análisis de los formularios, se presentaron las recomendaciones adaptadas. Las modificaciones fueron discutidas por los panelistas y se llegó a un acuerdo sobre la recomendación final con un 51% de los votos a favor en recomendaciones condicionales y un 80% en las recomendaciones fuertes.

Manejo de los Conflictos de interés

El equipo elaborador seleccionó a los miembros del panel de expertos de Argentina con el objetivo de que se incluyeran personas con conocimientos técnicos, clínicos y de gestión. El equipo técnico envió, recolectó y analizó las declaraciones de conflictos de interés correspondientes a cada miembro integrante del panel.

Se recolectaron los datos de los 26 panelistas, tanto los representantes titulares como suplentes de cada institución.

En sus declaraciones, 25 de ellos manifestaron no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Uno de los panelistas manifestó haber recibido reembolsos por concurrir a algún simposio o evento científico, haber recibido honorarios para dictar una conferencia o charla y haber actuado como Consultor, finalizando estas actividades en el año 2023.

El equipo elaborador se reunió y analizó cada una de las declaraciones. Al momento de formular las recomendaciones, ningún panelista se encontraba contratado ni participando como experto ni consultor de ninguna empresa que reportara conflictos de interés.

Por lo tanto, se decidió que todos los panelistas podían participar normalmente de las rondas de consulta y de eventuales votaciones.

Revisión del documento

Previa a su publicación el presente documento fue revisado por todos los integrantes del grupo elaborador (grupos organizador, equipo metodológico y panel de expertos) quienes acordaron con el documento final. Adicionalmente el documento fue revisado por dos revisores externos.

Cómo usar esta adaptación

Esta adaptación fue escrita de acuerdo con un formato acordado por el equipo metodológico. Tiene una estructura simple, enfocada en las recomendaciones, lo que hace que su consulta sea dinámica.

La presente adaptación de la guía de la OPS a la Argentina se organiza en dos partes claramente diferenciadas. La primera incluye las recomendaciones originales del panel de expertos de la OPS, reproducidas de manera textual y sin modificaciones. La segunda, presentada dentro de recuadros grises, refleja las consideraciones realizadas por el panel de expertos de Argentina.

Luego de cada recomendación se presenta un recuadro en el que se detalla si esta fue adoptada sin cambios o adaptada, indicando, en este último caso, si se realizaron modificaciones en la fuerza y/o dirección de la recomendación.

Certeza en la evidencia y fuerza de la recomendación

La certeza en la evidencia refleja la confianza de que el efecto estimado de una intervención se aproxima a la verdadera relación entre esta y el resultado de interés. De acuerdo al enfoque GRADE, existen cuatro niveles de certeza:

1. **Alta:** Es muy improbable que futuras investigaciones modifiquen la confianza en el efecto estimado.
2. **Moderada:** Futuras investigaciones podrían cambiar la confianza en el efecto.
3. **Baja:** Es probable que nuevas investigaciones cambien el efecto estimado y la confianza.
4. **Muy baja:** El efecto estimado es incierto.

En cuanto a la fuerza de las recomendaciones, en la siguiente tabla se muestra la implicancia de las cuatro categorías de recomendaciones, que puede ser fuertes (a favor o en contra) y en cuyo caso se utiliza en la redacción el término *Se recomienda*, y las condicionales o débiles, (a favor o en contra) en cuyo caso se utiliza el término *Se sugiere*.

GRADE	Fuerte a favor	Condicional a favor	Condicional en contra	Fuerte en contra
Recomendación	Se debe usar la intervención	Probablemente debe usarse la intervención	Probablemente NO debe usarse la intervención.	No debe usarse la intervención
Balance Riesgo/Beneficio	Los beneficios superan a los riesgos	Los beneficios probablemente superen a los riesgos	Los riesgos probablemente superen a los beneficios	Los riesgos superan los beneficios

Recomendaciones

Pregunta 1. Ante la sospecha de infección por dengue: ¿Qué hallazgos clínicos y estudios complementarios permiten diferenciar al dengue de otras enfermedades febriles?

Recomendación 1.

Se recomienda tener en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio potencialmente útiles para orientar el diagnóstico clínico diferencial ante la sospecha de infección por dengue.

Grado de sospecha de dengue	Manifestaciones del Dengue
ALTA (hallazgos que las diferencian)	Dolor retroocular Ausencia de tos y rinorrea Trombocitopenia Aumento progresivo del hematocrito Leucopenia
MODERADA (hallazgos que probablemente las diferencian)	Dolor abdominal Vómitos Escalofríos Hemorragias (incluye sangrado en piel, mucosas o ambas) Mialgias y dolor óseo Artralgias Erupción cutánea*
BAJA (hallazgos que podrían diferenciarlas)	Diarrea Elevación de las transaminasas

*Población pediátrica.

Recomendación adaptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- Se realizaron cambios en la tabla de hallazgos clínicos y de laboratorio, con agregados y exclusiones.
- Se incorporaron observaciones y consideraciones para la implementación.

Observaciones:

- Los hallazgos clínicos y de laboratorio mencionados se asocian de manera individual con la enfermedad y esta asociación es independiente de su frecuencia o coexistencia.
- Las determinaciones de laboratorio mencionadas no implican una indicación directa de realización. Su solicitud debe valorarse según cada caso considerando las enfermedades de base, los signos de alarma y la presentación de formas graves.

Consideraciones para la implementación:

- Considerar el contexto de circulación viral de dengue y las enfermedades prevalentes en cada región al momento de establecer diagnósticos diferenciales.
- En escenarios de aumento de casos, se debe considerar la potencial sobrecarga del sistema de salud.
- La disponibilidad de algoritmos, herramientas de implementación y espacios de capacitación del personal de salud son recursos valiosos para fortalecer la capacidad de alerta temprana, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN**Consideraciones de adaptación a Argentina:**

El panel de Argentina sugirió cambios en la recomendación original.

Se propusieron modificaciones en el cuadro de hallazgos clínicos y de laboratorio. Los hallazgos incorporados se basaron tanto en el nivel de certeza de la evidencia presentada en la tabla de resumen de la guía original como en la experiencia clínica de los participantes. Por otro lado, los hallazgos excluidos se justificaron en la opinión de los panelistas, quienes consideraron que, más allá del nivel de certeza presentado, dichos hallazgos no resultaban útiles para establecer un diagnóstico diferencial.

Los cambios propuestos fueron los siguientes:

Alta sospecha de dengue:

- Incluir: dolor retroocular y ausencia de tos y rinorrea.

Moderada sospecha de dengue:

- Incluir: mialgias, dolor óseo, artralgias y erupción cutánea (especialmente relevante en población pediátrica).
- Excluir: anorexia o hiporexia.

Baja sospecha de dengue:

- Excluir: hepatomegalia, cefalea, disgeusia y prueba de torniquete positiva, siendo esta última descartada debido a su escaso uso en el contexto local.

Se propuso aclarar que los hallazgos clínicos y de laboratorio mencionados se asocian de manera individual con la enfermedad y esta asociación es independiente de su frecuencia o coexistencia. Para establecer diagnósticos diferenciales, se destacó la importancia de considerar el contexto de circulación viral de dengue y las enfermedades prevalentes en cada región

CERTEZA en la EVIDENCIA

Certeza BAJA a ALTA (de acuerdo con el factor considerado)

Se identificaron treinta y nueve variables potencialmente útiles para diferenciar las distintas arbovirosis y otras enfermedades febriles: dolor abdominal, trastornos del sensorio, hemorragias, aumento progresivo del hematocrito, trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas), leucopenia (disminución del recuento de leucocitos), linfopenia (disminución del recuento de linfocitos), elevación de las transaminasas, vómitos, hepatomegalia, prueba de torniquete positiva, acumulación de líquidos (edema, ascitis y derrame pleural, entre otros), artralgias, dolor retroocular, anorexia o hiporexia, tos, erupción, petequias, diarrea, cefalea, prurito, rinorrea, ictericia, esplenomegalia, fiebre elevada, disnea o dificultad respiratoria, astenia, artritis, fiebre prolongada, anemia, mialgias, dolores óseos, adenopatías, faringitis, conjuntivitis, disgeusia, escalofríos, fotofobia y dolor de oído.

Se identificaron 80 estudios que incluyeron 70160 pacientes con diagnóstico de dengue, chikunguña, zika u otras enfermedades febriles. De las variables evaluadas, 14 resultaron potencialmente útiles para diferenciar el dengue de otras enfermedades febriles. Para 9 de ellas, la certeza de la evidencia fue juzgada como **ALTA** (erupción, conjuntivitis, artralgias, mialgias o dolores óseos, hemorragias, trombocitopenia, aumento progresivo del hematocrito, leucopenia y cefalea) mientras que, para las restantes, como **MODERADA o BAJA** (acumulación de líquidos, escalofríos, disgeusia, astenia y dolor retroocular).

Consideraciones del panel:

El panel de Argentina acordó con los juicios originales.

Pregunta 2. ¿Qué hallazgos clínicos y estudios complementarios básicos deben considerarse para identificar pacientes con riesgo de evolución a enfermedad grave (signos de alarma)?

Recomendación 2.

Se sugiere utilizar los siguientes signos de alarma para identificar a los pacientes con riesgo incrementado de evolución a dengue grave:

- **Dolor abdominal:** progresivo hasta ser persistente o sostenido e intenso en cualquier momento de la infección, particularmente al final de la etapa febril, o de inicio temprano en poblaciones pediátricas.
- **Trastorno del sensorio:** irritabilidad y somnolencia.
- **Sangrado de mucosas:** gingivorragia o epistaxis persistentes, sangrado vaginal no asociado a la menstruación o sangrado menstrual mayor de lo habitual, y hematuria.
- **Acumulación de líquidos:** por clínica, por estudios por imágenes o ambos, en cualquier momento y particularmente en el final de la etapa febril.
- **Hepatomegalia:** de instalación brusca.
- **Vómitos persistentes** (tres o más en una hora o cuatro en seis horas).
- **Aumento progresivo del hematocrito:** en al menos dos mediciones consecutivas durante el seguimiento del paciente.

Recomendación **CONDICIONAL**

Basada en certeza **MODERADA a ALTA** sobre la relación de los factores pronósticos con la gravedad de la enfermedad y una certeza **BAJA** sobre el impacto de la implementación de los factores recomendados sobre los resultados clínicamente relevantes).

Recomendación adaptada de “*DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA*” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- La dirección y la fuerza de la recomendación se mantuvieron sin cambios.
- Se ajustaron algunos signos de alarma y se incorporaron nuevos.
- Se agregaron consideraciones para la implementación.

Observaciones:

- Si bien la edad no se considera un signo de alarma y no se realizó un análisis de subgrupo por edad, los panelistas consensuaron sobre el posible riesgo incrementado de evolución a dengue grave en pacientes con dengue menores de 6 meses y en adultos mayores de 80 años.

Consideraciones para la implementación:

- Considerar cualquiera de los siguientes signos mencionados como signo de alarma independientemente de su presencia individual o su combinación.
- Considerar la disponibilidad de recursos y el contexto de circulación viral de dengue al momento de solicitar los análisis de laboratorio.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN**Consideraciones de adaptación a Argentina:**

El 71,4% del panel expresó que la recomendación puede aplicarse tal como está en nuestro país.

Se realizaron las siguientes propuestas con relación a los signos de alarma:

- Dado que las fases de la enfermedad en pediatría se podrían desarrollar de forma más rápida, el dolor abdominal podría ocurrir en forma más precoz.
- En trastorno del sensorio, se sugirió mantener irritabilidad y somnolencia, y sacar letargo ya que su detección forma parte de la clasificación de enfermedad grave y no sería un factor de riesgo.
- En sangrado de mucosas, se sugirió aclarar que se trata de un sangrado persistente.
- Si bien la guía original no realizó análisis de subgrupos de edad, se sugirió incorporar a los menores de 6 meses y a los adultos mayores como población de riesgo debido a que representaron un alto porcentaje de casos graves en el último año.

En cuanto a la implementación de la recomendación, se sugirió considerar la disponibilidad de recursos al momento de indicar análisis de laboratorio para detección de trombocitopenia, elevación de transaminasas y elevación progresiva del hematocrito.

Asimismo, se propone considerar la elaboración de herramientas de implementación que incluya una clasificación de mediano y bajo riesgo para evolución a dengue grave, y sus diferencias entre la población adulta y pediátrica (y sus subgrupos de edad), con el fin de optimizar la atención ambulatoria y organizar la periodicidad de los controles.

Se destacó la importancia de la capacitación a equipos de salud y educación a la población.

BENEFICIOS y DAÑOS

A pesar de la ausencia de estudios que hayan evaluado directamente el efecto de utilizar distintos factores pronósticos como signos de alarma sobre desenlaces clínicamente relevantes, el panel asumió que mejorar la capacidad de identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar enfermedad grave tiene beneficios, ya que existen intervenciones eficaces y seguras que podrían mejorar su pronóstico de manera sustancial. De esta forma, se asumió que la utilización de los 12 factores pronósticos que mostraron asociarse a mayor riesgo de enfermedad grave con certeza **MODERADA o ALTA** resultaría en beneficios importantes. Los resultados observados para estos

factores pronósticos, en cuanto a su asociación con el riesgo de enfermedad grave, fueron (OR e intervalo de confianza de 95% [IC 95%]: acortamiento de la presión de pulso (OR = 7,12; IC 95%: 3,02-16,76), hipotensión arterial (OR = 5,38; IC 95%: 3,31-8,75), dolor abdominal (OR = 2,02; IC 95%: 1,74-2,35), trastorno del sensorio (OR = 5,23; IC 95%: 3,45-7,93), hemorragias (OR = 5,21; IC 95%: 3,53-7,29), acumulación de líquidos (OR = 5,04; IC 95%: 3,56-7,14), disnea (OR = 3,93; IC 95%: 2,40-5,42), hepatomegalia (OR = 3,14; IC 95%: 2,38-4,15), trombocitopenia (OR = 3,02; IC 95%: 2,45-3,73), elevación de las transaminasas (OR = 2,55; IC 95%: 1,78-3,64), aumento progresivo del hematocrito (OR = 2,30; IC 95%: 1,74-3,05) y vómitos (OR = 1,74; IC 95%: 1,48-2,05) (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#))

Consideraciones del panel

El 64% del panel acordó con los juicios originales. Algunos panelistas comentaron que la trombocitopenia y la elevación de las transaminasas pueden presentarse en personas con dengue sin signos de alarma. Por el contrario, otros panelistas recalcaron que en la población pediátrica, estos hallazgos de laboratorio se presentaron en un alto porcentaje en niños con signos de alarma y con dengue grave.

CERTEZA EN LA EVIDENCIA

BAJA a ALTA (de acuerdo con el factor pronóstico considerado)

Se identificaron 33 variables potencialmente útiles para identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar dengue grave (dengue con signos de alarma): acortamiento de la presión del pulso (presión diferencial), insuficiencia renal aguda, hipotensión arterial, aumento del tiempo de llenado capilar, embarazo (fundamentalmente en el tercer trimestre), hematuria microscópica, coagulopatía, náuseas, obesidad, desnutrición, dolor abdominal, trastornos del sensorio, hemorragias, aumento progresivo del hematocrito, trombocitopenia, leucopenia, elevación de las transaminasas, vómitos, hepatomegalia, prueba de torniquete positiva, acumulación de líquidos, dolor retroocular, anorexia o hiporexia, tos, erupción, petequias, diarrea, cefalea, rinorrea, esplenomegalia, fiebre elevada, disnea o dificultad respiratoria y mialgias o artralgias.

No se identificaron estudios en los que se hubiera evaluado el impacto de utilizar distintas variables o combinaciones de variables para identificar aquellos pacientes en riesgo de arbovirosis grave, sobre desenlaces clínicamente relevantes. Se identificaron 217 estudios que incluyeron 237 191 pacientes con diagnóstico de dengue en los que se evaluó la relación de distintos potenciales factores pronósticos con la evolución a enfermedad grave. De las variables evaluadas, 21 resultaron potencialmente útiles para predecir dengue grave (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#)). Para 12 de ellas, la certeza de la evidencia se juzgó como **MODERADA o ALTA** (acortamiento de la presión de pulso, hipotensión arterial, dolor abdominal, trastorno del sensorio, hemorragias incluida la de mucosas, acumulación de líquidos, disnea, hepatomegalia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas, aumento progresivo del hematocrito y vómitos) mientras que para las restantes, como **BAJA** (insuficiencia renal aguda, aumento del tiempo de llenado capilar, embarazo, hematuria microscópica, coagulopatía, esplenomegalia, fiebre elevada, prueba de torniquete positiva y diarrea). Las razones por las que se redujo la certeza en el cuerpo de la evidencia para algunas de las variables evaluadas incluyeron el riesgo de sesgo (fundamentalmente por ausencia de ajuste estadístico considerando las variables de confusión), la

incongruencia y la imprecisión (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#)).

Consideraciones del panel

La mayoría del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

El panel consideró que todos o casi todos los pacientes preferirían que se utilicen aquellos factores pronósticos que mejor predicen el riesgo de evolución a enfermedad grave.

Consideraciones del panel

La totalidad del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES:

En múltiples revisiones sistemáticas se informó que el impacto económico del dengue es importante, tanto en América Latina (entre US\$ 1,73 y US\$ 3000 millones por año) como en otros continentes (aproximadamente US\$ 9000 millones en todo el mundo). El impacto más grande correspondería a costos asociados a la pérdida de productividad y a los costos asociados a la hospitalización. El costo global estimado por caso de dengue fue de US\$ 70,1 para pacientes que requieren hospitalización, US\$ 51,16 para pacientes ambulatorios y US\$ 12,94 para casos fuera del sistema de salud. En un estudio que evaluó el impacto económico del dengue en Vietnam, se informó que 47,2% de las familias tuvo que pedir dinero prestado para poder tratar la enfermedad, y 72,9% manifestó que la enfermedad impactó sobre la economía familiar.

Por su elevada frecuencia, se consideró que la inclusión de la trombocitopenia entre los signos de alarma o los criterios de hospitalización, probablemente se asociaría a un incremento sustancial en la utilización de recursos, el cual podría impactar de forma negativa en el adecuado desarrollo de las estrategias para el manejo de esta enfermedad, especialmente en el contexto de una epidemia. El caso de la elevación de las transaminasas que requiere de una evaluación específica de laboratorio es probable que se asocie también con un incremento sustancial en los costos.

Consideraciones del panel

El 57% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Se remarcó la importancia de realizar una adecuada evaluación clínica con el fin de evitar la solicitud de análisis de laboratorio en todos los casos.

En este sentido, algunos panelistas resaltaron que la mayoría de los signos de alarma son clínicos y permiten realizar una intervención que modifica la progresión del cuadro, por lo que se podría prescindir de la solicitud de determinaciones de laboratorio. Otros panelistas proponen ajustar el pedido de laboratorio según la categorización del riesgo y limitar su solicitud únicamente a pacientes con comorbilidades o a poblaciones específicas bien definidas. Se mencionó que esta estrategia podría ayudar a reducir costos, especialmente en escenarios de bajos recursos.

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS ASPECTOS NEGATIVOS

Teniendo en cuenta los beneficios potenciales de identificar de forma precoz y eficaz a aquellos pacientes que pueden desarrollar enfermedad grave, y considerando los aspectos relacionados con la factibilidad de implementación y los costos, el panel determinó que los factores pronósticos que cumplen con las características necesarias para ser utilizados como signos de alarma son: dolor abdominal, trastornos del sensorio, sangrado de mucosas, acumulación de líquidos, hepatomegalia, aumento progresivo del hematocrito y vómitos.

Consideraciones del panel

El 57% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Se destacó que si bien las pruebas de laboratorio pueden ser relevantes a la hora de evaluar la evolución, esto no debe demorar la atención y rehidratación

Pregunta 3. ¿Qué características clínicas son útiles para identificar pacientes que podrían requerir manejo intrahospitalario?

Recomendación 3

Se sugiere utilizar los siguientes criterios de hospitalización para los pacientes con dengue:

- **Dengue con signos de alarma según la definición establecida en la recomendación de la pregunta 2**
- **Dengue con criterios de enfermedad grave, según la definición de la OMS del 2009 ⁽¹⁾**
- **Intolerancia a la vía oral**
- **Dificultad respiratoria**
- **Acortamiento de la presión de pulso**
- **Hipotensión arterial**
- **Insuficiencia renal aguda**
- **Aumento del tiempo de llenado capilar**
- **Embarazo***
- **Coagulopatía**
- **Menores de 6 meses****

*En el caso de embarazadas que no posean otro factor de riesgo adicional y especialmente en escenarios de brote o saturación del sistema de salud, evaluar un control ambulatorio en aquellas gestantes candidatas a un control diario.

**No se realizaron análisis de subgrupos por edad. La inclusión de menores de 6 meses se basó en el consenso de expertos.

(1) Se considera dengue grave al paciente con: extravasación del plasma, hemorragia grave o compromiso grave de órganos.

Recomendación **CONDICIONAL**

Basada en una **certeza BAJA a ALTA** [según el factor pronóstico] sobre la relación de los factores pronósticos con la gravedad de la enfermedad y una **certeza BAJA** sobre el impacto de la implementación de los factores recomendados sobre desenlaces clínicamente relevantes).

Recomendación adaptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- La dirección y la fuerza de la recomendación se mantuvieron sin cambios.
- Se sugirió agregar Menores de 6 meses a los criterios de hospitalización, y la salvedad que en el caso de embarazadas que no posean otro factor de riesgo adicional, se sugiere su hospitalización solamente en el caso en que no puedan concurrir a un control diario ambulatorio.

Observaciones:

- Otros factores que pueden determinar la necesidad de hospitalización de los pacientes con dengue incluyen la presencia de otras comorbilidades diferentes de las descritas anteriormente (especialmente en pacientes pediátricos), los extremos de la vida, condiciones sociales. La decisión de hospitalizar pacientes con las mencionadas condiciones deberá individualizarse.
- En aquellas situaciones en las que la capacidad de los hospitales se vea sobrepasada, los pacientes con dengue sin criterios de gravedad pero que requieren internación, según criterio clínico, pueden ser manejados en unidades especiales de menor complejidad donde se proveen los cuidados necesarios.

Consideraciones para la implementación:

- Es importante que la información sobre los criterios de hospitalización sea adecuadamente transmitida al paciente, familia y/o cuidadores.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN**Consideraciones de adaptación a Argentina:**

El 71% del panel consideró que la recomendación podría ser tomada como está.

Se sugirió agregar dentro del listado a los menores de 6 meses. En el caso de la población de embarazadas, se acordó aclarar que quienes no posean otro factor de riesgo adicional y especialmente en escenarios de brote o saturación del sistema de salud, se podría evaluar mediante un control ambulatorio diario.

BENEFICIOS Y DAÑOS

A pesar de que no existen estudios que hayan evaluado directamente los efectos de utilizar distintos factores pronósticos para indicar la hospitalización, sobre desenlaces clínicamente relevantes, el panel asumió que mejorar la capacidad de identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar enfermedad grave o muerte, tiene beneficios ya que existen intervenciones eficaces y seguras que podrían mejorar sustancialmente su pronóstico. De esta forma, se asumió que la utilización de los 12 factores pronósticos que mostraron asociarse a mayor riesgo de enfermedad grave con certeza **MODERADA o ALTA** resultaría en beneficios importantes (véase la pregunta 2).

Además, el panel consideró que los seis factores pronósticos que mostraron asociación, pero con **BAJA** certeza, también deberían ser considerados como potenciales criterios de hospitalización. Los resultados observados para estos factores pronósticos, en cuanto a su asociación con el riesgo de enfermedad grave, fueron: hematuria microscópica (OR = 3,12; IC 95%: 1,23-7,90), coagulopatía (OR = 2,83; IC 95%: 1,59-5,04), esplenomegalia (OR = 2,64; IC 95%: 1,31-5,31), embarazo (OR = 3,38; IC 95%: 2,10-5,42), aumento del tiempo de llenado capilar (OR = 4,96; IC 95%: 1,72-14,32), e insuficiencia renal aguda (OR = 6,73; IC 95%: 1,66-27,2). ([Tabla de resumen de la evidencia](#))

Consideraciones del Panel:

El 64% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales, se hizo hincapié en la relevancia de no considerar dentro de los factores de riesgo de internación a la hematuria como signo de alarma aislado.

Se sugirió considerar como factor de riesgo adicional para ser evaluado individualmente como criterio de hospitalización la presencia de insuficiencia cardíaca.

Para la adaptación al contexto argentino, se mencionó la importancia de la difusión de los factores de riesgo de hospitalización entre la población.

CERTEZA EN LA EVIDENCIA**BAJA a ALTA (de acuerdo con el factor pronóstico considerado)**

Se identificaron 33 variables potencialmente útiles para identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar dengue grave (dengue con signos de alarma): acortamiento de la presión del pulso (presión diferencial), insuficiencia renal aguda, hipotensión arterial, aumento del tiempo de llenado capilar, embarazo (fundamentalmente en el tercer trimestre), hematuria microscópica, coagulopatía, náuseas, obesidad, desnutrición, dolor abdominal, trastornos del sensorio, hemorragias, aumento progresivo del hematocrito, trombocitopenia, leucopenia, elevación de las transaminasas, vómitos, hepatomegalia, prueba de torniquete positiva, acumulación de líquidos, dolor retroocular, anorexia o hiporexia, tos, erupción, petequias, diarrea, cefalea, rinorrea, esplenomegalia, fiebre elevada, disnea o dificultad respiratoria y mialgias o artralgiás.

No se identificaron estudios en los que se hubiera evaluado el impacto de utilizar distintas variables o combinaciones de variables para identificar aquellos pacientes que requieren hospitalización, sobre desenlaces clínicamente relevantes. Se identificaron 217 estudios que incluyeron 237 191 pacientes con diagnóstico de dengue en los que se evaluó la relación de distintos potenciales factores pronósticos con la evolución a enfermedad grave. De las variables evaluadas, 21 resultaron potencialmente útiles para predecir dengue grave (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#)).

Para 12 de ellas, la certeza de la evidencia se juzgó como **MODERADA o ALTA** (acortamiento de la presión de pulso, hipotensión arterial, dolor abdominal, trastorno del sensorio, hemorragias incluida la de mucosas, acumulación de líquidos, disnea, hepatomegalia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas, aumento progresivo del hematocrito y vómitos) mientras que para las restantes, como **BAJA** (insuficiencia renal aguda, aumento del tiempo de llenado capilar, embarazo, hematuria microscópica, coagulopatía, esplenomegalia, fiebre elevada, prueba de torniquete positiva y diarrea).

Las razones por las que se redujo la certeza en el cuerpo de la evidencia para algunas de las variables evaluadas incluyeron el riesgo de sesgo (fundamentalmente por ausencia de ajuste estadístico considerando las variables de confusión), la incongruencia y la imprecisión (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#)).

Consideraciones del panel

La mayoría del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

El panel consideró que todos o casi todos los pacientes preferirían que se utilicen aquellos factores pronósticos que mejor permiten identificar aquellos pacientes que requieren hospitalización.

Consideraciones del Panel:

El 85% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Se mencionó además que tanto las personas gestantes como el resto de la población estarían de acuerdo en hospitalizarse si se les menciona que esta estrategia tiene como objetivo prevenir futuras complicaciones. Además, el hecho de que los criterios de hospitalización se encuentren estandarizados les ofrece a los pacientes una seguridad adicional.

Pregunta 4. En pacientes con diagnóstico de dengue, ¿debe utilizarse un esquema de hidratación oral intensa?

Recomendación 4.

Se recomienda utilizar un esquema de hidratación oral intensa en pacientes con dengue para disminuir la progresión a las formas graves y la aparición de complicaciones por esta enfermedad.

Recomendación FUERTE a favor, sustentada en certeza **BAJA** de la evidencia.

La recomendación **FUERTE** no se adapta a ninguna de las situaciones paradigmáticas propuestas para emitir recomendaciones **FUERTES** con certeza **BAJA** de la evidencia; sin embargo, teniendo en cuenta que la intervención no es costosa, es de fácil implementación y funcionamiento, y generaría grandes beneficios, sobre todo en el contexto de una epidemia, el panel decidió emitir una recomendación **FUERTE**.

Recomendación adaptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- La dirección y la fuerza de la recomendación se mantuvieron sin cambios.
- Se agregaron observaciones para adaptar la hidratación oral según necesidades individuales y comorbilidades.
- Se agregaron consideraciones para la implementación

Observaciones:

- La intervención se implementa en el ámbito de la atención primaria, para lo cual pueden utilizarse distintas herramientas, como la facilitación de vasos con cuantificación de volumen o planillas para contabilizar la ingestión de líquidos. Se debe tener presente que la deshidratación es una complicación de la fase febril del dengue.
- La hidratación oral intensa podría prevenir la deshidratación, mejorando la evolución de estos pacientes al mantener un adecuado volumen plasmático circulante.
- Idealmente utilizar sales rehidratación oral de la OMS para el esquema de hidratación oral intensa. Se puede utilizar agua segura, otros líquidos o soluciones isotónicas como alternativas.
- En población pediátrica considerar el nivel de deshidratación previa para calcular el porcentaje adicional al requerimiento basal para definir el esquema de rehidratación oral.
- Considerar la presencia de comorbilidades (ej.: cardiopatías y nefropatías) para realizar la hidratación con mayor precaución, especialmente en edades extremas de la vida.

Hidratación intensa con sales de rehidratación oral:

- Adultos sanos: hasta 3000 ml por día
- Pediatría: fórmula de Holliday-Segar más 5%

Fórmula de Holliday-Segar:

- 4 ml por kg por hora para los primeros 10 kg de peso corporal
- 2 ml por kg por hora para los siguientes 10 kg de peso corporal
- 1 ml por kg por hora por cada kilogramo de peso corporal adicional.

Consideraciones para la implementación:

- Es importante la capacitación de los equipos de salud en esquemas de hidratación oral y organización de postas de hidratación en el sistema de salud.
- La implementación de acciones de educación para la salud sobre los signos de alarma de deshidratación dirigidas a la población favorece la consulta precoz.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN**Consideraciones de adaptación a Argentina:**

86% del panel consideró que puede ser implementada en nuestro país tal como está en la guía original.

Se sugirió calcular la deshidratación previa causada por la fiebre y otros síntomas, que podría variar de leve a moderada y necesitar un requerimiento adicional al basal.

Si bien los panelistas acordaron que la rehidratación debe realizarse idealmente con sales de rehidratación oral, se propuso incorporar alternativas como soluciones isotónicas o agua, especialmente en personas adultas que no suelen utilizar SRO o que manifiestan rechazo por su sabor. Además, se destacó la importancia de asegurar el acceso a agua segura al momento de indicar el esquema de hidratación.

En cuanto a la implementación, se mencionó la necesidad de capacitar a los equipos de salud sobre los esquemas de hidratación oral y la organización de postas de rehidratación en el primer nivel de atención. También, llevar a cabo acciones de educación para la salud dirigidas a la población, enfocadas en los signos de alarma de deshidratación para promover la consulta precoz de los pacientes.

BENEFICIOS y DAÑOS

Favorece la intervención: efectos anticipados deseables grandes e indeseables insignificantes.

El panel otorgó un peso muy significativo a la posibilidad de reducir las hospitalizaciones y la necesidad de intervenciones complejas, ya que en el contexto de una epidemia (como suelen presentarse estas enfermedades) dichos efectos tienen una importancia mayúscula, no solo en el nivel individual sino poblacional. Además, el panel resaltó la simpleza y la seguridad de la intervención. De esta forma, a pesar de no enmarcarse estrictamente en ninguna de las situaciones propuestas para emitir recomendaciones **FUERTES** sustentadas en evidencia de certeza **BAJA**, el panel decidió formular una recomendación **FUERTE** considerando el potencial efecto positivo importante que podría

existir con una intervención simple y accesible al reducir la necesidad de hospitalizaciones en el contexto de una epidemia.

El cuerpo de la evidencia disponible sugiere que la hidratación oral intensa podría reducir el riesgo de hospitalizaciones (estudios aleatorizados, OR = 0,52; IC 95%: 0,19-1,41; riesgo diferencial [RD] = -7,6% IC 95%: -13,7-5,6%; estudios observacionales, OR = 0,19; IC 95% 0,11-0,35; RD = -13,7%; IC 95%: -15,6-10,3%) y las necesidades de hidratación parenteral (OR = 0,53; IC 95%: 0,21-1,29; RD = -8,3%; IC 95%: -15-4,4%). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con dengue sin choque tratados con hidratación oral o parenteral y, tampoco, entre la hidratación oral con soluciones isotónicas o con agua. Los estudios identificados no comunicaron efectos secundarios de la hidratación oral intensa. El panel consideró que, de existir, dichos efectos son insignificantes. Teniendo en cuenta la simpleza de la intervención, el panel estuvo de acuerdo en que la gran mayoría de los pacientes bien informados elegirían la hidratación oral intensa.

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del panel:

El 79% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

La mayoría valoró que los beneficios de la intervención superan los posibles daños, principalmente en la reducción de las hospitalizaciones.

Algunos panelistas sugirieron considerar la presencia de comorbilidades para realizar la hidratación con mayor precaución

CERTEZA en la EVIDENCIA

Certeza BAJA

Se identificó un estudio aleatorizado que evaluó el impacto sobre el riesgo de internación y la necesidad de la hidratación parenteral, de una intervención basada en un esquema de hidratación intensa, en el que se les indicaba a los pacientes cuánto líquido debían consumir y se les entregaba un vaso con medidor para poder determinar con precisión la cantidad de líquido ingerido. Además, se identificaron estudios observacionales que evaluaban el impacto del volumen de hidratación oral sobre el riesgo de hospitalización, que compararon la evolución de aquellos pacientes tratados con hidratación oral o parenteral y que compararon las soluciones isotónicas con el agua para la hidratación oral.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como BAJA por el riesgo de sesgo (ausencia de ciegos) e imprecisión .

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del panel

El 93% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Algunos panelistas mencionaron la necesidad de contar con estudios de mayor calidad para aumentar la certeza de los resultados. Sin embargo, acordaron que, a pesar de la baja certeza, la hidratación oral provee beneficios, con bajo costo y sin daños

VALORES Y PREFERENCIAS

No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.

El panel consideró que, teniendo en cuenta las características de la intervención, todas o casi todas las personas preferirían recibirla.

Consideraciones del panel

El 86% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

El panel refirió que la mayoría de los pacientes bien informados preferirían recibir la intervención porque es simple, económica, presenta buena tolerancia y es segura. Además resulta de valor que podría evitar las complicaciones por la enfermedad. También señalaron que los pacientes valorarían la posibilidad de realizarlo en sus propios hogares.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES:

Ahorros elevados

Sobre la base de que los costos directos de la hidratación oral son menores y que podrían reducirse las hospitalizaciones, el panel consideró que la intervención podría asociarse a ahorros importantes.

En múltiples revisiones sistemáticas se informó que el impacto económico del dengue es importante, tanto en América Latina (entre US\$ 1,73 y US\$ 3000 millones por año) como en otros continentes (aproximadamente US\$ 9000 millones en todo el mundo). El impacto más grande correspondería a costos asociados con la pérdida de productividad y a los costos asociados con la hospitalización. El costo global estimado por caso de dengue fue de US\$ 70,1 para pacientes que requieren hospitalización, US\$ 51,16 para pacientes ambulatorios y US\$ 12,94 para casos fuera del sistema de salud. En un estudio que evaluó el impacto económico del dengue en Vietnam, se informó que 47,2% de las familias tuvo que pedir dinero prestado para poder tratar la enfermedad, y 72,9% manifestó que la enfermedad impactó sobre la economía familiar. En un estudio en Brasil, se informó un costo significativo asociado con las hospitalizaciones por dengue (2,5% del producto interno bruto de la localidad en la que se realizó la observación).

Consideraciones del panel

Todo el panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

La intervención presenta bajo costo y, a la vez, reduce las hospitalizaciones y las posibles complicaciones. Además, señalaron que podría disminuir el impacto económico en las familias debido a la pérdida de días laborales, especialmente en contextos de empleo informal, que son frecuentes en nuestro medio.

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS ASPECTOS NEGATIVOS

El panel otorgó un peso muy significativo a la posibilidad de reducir las hospitalizaciones y la necesidad de intervenciones complejas, ya que en el contexto de una epidemia (como suelen presentarse estas enfermedades) dichos efectos tienen una importancia

mayúscula, no solo en el nivel individual sino poblacional. Además, el panel resaltó la simpleza y la seguridad de la intervención. De esta forma, a pesar de no enmarcarse estrictamente en ninguna de las situaciones propuestas para emitir recomendaciones FUERTES sustentadas en evidencia de certeza BAJA, el panel decidió formular una recomendación FUERTE considerando el potencial efecto positivo importante que podría existir con una intervención simple y accesible al reducir la necesidad de hospitalizaciones en el contexto de una epidemia.

Consideraciones del panel

Todo el panel estuvo de acuerdo con los juicios originales. .

El panel consideró adecuado mantener la recomendación FUERTE, a pesar de contar con baja certeza de la evidencia, porque los beneficios superan los riesgos de no intervenir.

Pregunta 5. En pacientes con dengue y signos de alarma, ¿debe indicarse hidratación parenteral?

Recomendación 5.

Se recomienda indicar la hidratación parenteral en los pacientes con dengue y, al menos, un signo de alarma.

Recomendación **FUERTE**, basada en una certeza MUY BAJA sobre los efectos de la intervención.

La recomendación **FUERTE** se sustenta en la primera situación paradigmática en la que se justifica una recomendación **FUERTE** con certeza **BAJA** de la evidencia (posibles beneficios en contexto de una situación potencialmente catastrófica).

Recomendación adaptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- Se agregaron observaciones para evaluar el riesgo de sobrehidratación según condiciones del paciente.
- Se agregaron consideraciones para la implementación relacionadas con las unidades especiales de hidratación de menor complejidad.

Observaciones

- Los signos de alarma son los incluidos en la recomendación 2.
- Considerar el riesgo de sobrehidratación al momento de realizar la indicación, como por ejemplo en pacientes con enfermedad renal, cardiopatía, hipoalbuminemia o enfermedad pulmonar.

Consideraciones para la implementación

- En un contexto de una epidemia, la intervención podría implementarse en las unidades especiales de hidratación de menor complejidad.
- Asegurar la existencia de unidades especiales de hidratación de menor complejidad en todas las jurisdicciones, especialmente en contexto de brote.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN

Consideraciones de adaptación a Argentina:

El 86% del panel consideró que la recomendación podría ser tomada como está. Si bien hubo consenso en su mayoría sobre la hidratación parenteral ante la presencia de un signo de alarma, un panelista mencionó la importancia de que esta decisión sea individualizada de acuerdo con las características de cada paciente.

Se hizo hincapié que, aunque si bien esta recomendación podría ser implementada en Argentina, se debe asegurar la existencia de unidades de hidratación en todas las jurisdicciones, especialmente en contexto de brote.

En cuanto a la población pediátrica, se mencionó la importancia de tener en consideración la aparición precoz de los signos de alarma, tal como se encuentra expresado en la recomendación 2.

BENEFICIOS y DAÑOS

El panel dio más peso a la potencial gran reducción de la mortalidad y a la posibilidad de implementar la intervención de forma sencilla en la Región que al riesgo de complicaciones como el edema pulmonar.

Si bien la certeza es **MUY BAJA**, se consideró que la experiencia en la práctica cotidiana sustenta de forma contundente los beneficios de la intervención. De esta forma, se consideró que la situación planteada, especialmente en el contexto de una epidemia, corresponde a la primera situación paradigmática que justifica una recomendación **FUERTE** en el contexto de certeza **BAJA o MUY BAJA** de la evidencia (posibles beneficios en el contexto de una situación potencialmente catastrófica).

El cuerpo de la evidencia analizado sugiere que la indicación de hidratación parenteral a aquellos pacientes con dengue y signos de alarma podría asociarse a beneficios significativos. En ausencia de un grupo control, el panel interpretó los resultados de los estudios identificados en comparación con un control hipotético. En este sentido, los resultados demostraron que de 2594 pacientes con dengue manejados según un esquema en el que aquellos con signos de alarma recibían hidratación parenteral, ninguno falleció.

El panel consideró que la mortalidad sin hidratación parenteral podría haber sido superior. Por otro lado, el riesgo de desarrollar dengue grave fue de 2% a 5%. De igual forma, el panel consideró que dicho riesgo hubiera sido significativamente mayor sin la hidratación parenteral. En el caso de los efectos secundarios, se incluyó un estudio observacional que informó que la indicación de hidratación parenteral en los pacientes con dengue grave o con signos de alarma podría aumentar el riesgo de dificultad respiratoria (cociente de riesgos instantáneos [HR, por su sigla en inglés] = 2,9; IC 95%: 1,37-6,12). Sin embargo, el panel de expertos consideró que esta complicación es excepcional y ocurre en aquellos pacientes que presentan condiciones predisponentes (por ejemplo, disfunción miocárdica) (véase el cuadro de resumen de resultados Tabla de resumen de la evidencia).

Además, todo el grupo de expertos estuvo de acuerdo en que, según lo observado en su práctica cotidiana, la hidratación parenteral precoz podría ser la única medida eficaz para evitar la evolución a enfermedad grave y muerte. Muchos de los miembros del panel refirieron tener información registrada al respecto, pero que nunca fue publicada. Teniendo en cuenta la relativa simpleza de la intervención, el panel estuvo de acuerdo en que la gran mayoría de los pacientes con dengue y signos de alarma, bien informados, elegiría recibir hidratación parenteral.

Consideraciones del Panel

El 86% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Se hizo hincapié especialmente en la mayor importancia otorgada a la potencial reducción de la mortalidad por sobre la posibilidad de eventos adversos. Se mencionó además que es una medida de fácil implementación en Argentina.

Sin embargo, se remarcó la importancia del manejo individualizado en todos los casos, especialmente en pacientes con enfermedades de base (por ejemplo en pacientes con enfermedad renal, cardiopatía, hipoalbuminemia o enfermedad pulmonar) y pediátricos.

CERTEZA en la EVIDENCIA**Certeza MUY BAJA**

No se identificaron estudios aleatorizados u observacionales en los que se hubiera comparado la indicación de hidratación parenteral contra el manejo conservador, sin hidratación parenteral, a aquellos pacientes con dengue y signos de alarma sin criterios de gravedad. Se incluyeron cuatro estudios observacionales que informaban la evolución de los pacientes con dengue que fueron manejados según los protocolos que incluían la hidratación parenteral a aquellos con signos de alarma.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como **MUY BAJA** por el riesgo de sesgo (estudios observacionales de un grupo, por lo que la comparación se realizó contra un grupo control hipotético).

Consideraciones del Panel:

El Panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

El panel consideró que, teniendo en cuenta los posibles beneficios en términos de evitar la evolución a la enfermedad grave y la relativa simplicidad de la intervención, todas o casi todas las personas elegirían recibir la intervención.

Consideraciones del Panel

El 86% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Se mencionó que, si bien la mayoría de las personas elegirían esta intervención, puede haber un grupo que optaría por continuar el tratamiento en su domicilio y evitarla, especialmente en el caso de niños y adolescentes. Por esta razón, se remarcó la importancia de la evaluación individual según el contexto social, familiar y epidémico.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES:

El panel consideró que la intervención probablemente se asocie a ahorros elevados debido a la reducción en la necesidad de intervenciones costosas como la hospitalización o el ingreso a sala de cuidados intensivos.

Los precios de las distintas intervenciones comparadas según el International Drug Price Indicator:

Suero fisiológico: US\$ 0,001/ml

Lactato de Ringer: US\$ 0,001/ml

Dextrán: US\$ 0,01/ml

Poligelina: US\$ 0,01/ml

En múltiples revisiones sistemáticas se concluyó que el impacto económico del dengue es importante, tanto en América Latina (entre US\$ 1,73 y US\$ 3000 millones por año) como en otros continentes (aproximadamente, US\$ 9000 millones en todo el mundo).

El mayor impacto correspondería a los costos asociados con la pérdida de productividad y a los costos asociados con la hospitalización.

Consideraciones del Panel

El 93% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales. Si bien se remarcó la necesidad de poseer estudios locales con datos de costos directos e indirectos, la gran mayoría del panel mencionó que esta intervención podría incurrir en ahorros debido a la posibilidad de evitar hospitalizaciones y el uso de cuidados críticos.

Se remarcó además que dentro de los costos indirectos, se encuentran aquellos debidos a la pérdida de productividad, especialmente en pacientes pediátricos que requieren de un acompañante durante la internación.

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS ASPECTOS NEGATIVOS

El panel dio más peso a la potencial gran reducción de la mortalidad y a la posibilidad de implementar la intervención de forma sencilla en la Región que al riesgo de complicaciones como el edema pulmonar. Si bien la certeza es **MUY BAJA**, se consideró que la experiencia en la práctica cotidiana sustenta de forma contundente los beneficios de la intervención. De esta forma, se consideró que la situación planteada, especialmente en el contexto de una epidemia, corresponde a la primera situación paradigmática que justifica una recomendación **FUERTE** en el contexto de certeza **BAJA** o **MUY BAJA** de la evidencia (posibles beneficios en el contexto de una situación potencialmente catastrófica).

Consideraciones del Panel

El 93% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Pregunta 6. En pacientes con dengue que reciben hidratación parenteral, ¿debe iniciarse la reanimación con cristaloides o coloides?

Recomendación 6.

Se recomienda usar cristaloides en lugar de coloides en el manejo inicial de los pacientes con choque por dengue.

Recomendación FUERTE basada en una certeza BAJA en los efectos de la intervención.

La recomendación **FUERTE** se sustenta en la tercera situación paradigmática en la que se justifica una recomendación **FUERTE** con certeza **BAJA** de la evidencia (potencial equivalencia de efectos beneficiosos, pero una opción es más segura o menos costosa).

Recomendación adoptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

No se realizaron cambios a la recomendación original.

Observaciones:

- Es conveniente que la reanimación se realice en un ámbito controlado en el que se evalúen periódicamente los parámetros hemodinámicos para poder determinar si la reacción fue la adecuada.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN

Consideraciones de adaptación a Argentina:

El 85% de los panelistas acordó que la recomendación original puede ser implementada sin modificaciones.

BENEFICIOS y DAÑOS

Favorece la intervención: efectos deseables anticipados moderados e indeseables insignificantes

El panel otorgó un peso muy importante a la posibilidad de evitar reacciones a las infusiones, así como a los beneficios en términos de ahorro de recursos y mayor disponibilidad. Teniendo en cuenta que la certeza en la reducción del riesgo de reacciones a las infusiones, y en las diferencias de costos y disponibilidad, es ALTA, se decidió emitir una recomendación FUERTE, aun cuando la certeza global en el cuerpo de la evidencia resulta BAJA. Esta recomendación se enmarca en la tercera situación

paradigmática propuesta por el grupo GRADE que permite hacer recomendaciones FUERTES con certeza BAJA de la evidencia.

El cuerpo de evidencia analizado sugiere que la utilización de cristaloides no impactaría sobre la mortalidad (no se observaron eventos en ninguno de los dos grupos de los cuatro estudios incluidos y la evidencia indirecta sugiere ausencia de diferencias significativas), el riesgo de choque recurrente o resistente al tratamiento (RR = 1,06; IC 95%: 0,82-1,37) o la sobrecarga de volumen (RR = 1,01; IC 95%: 0,76- 1,34). Sin embargo, el uso de cristaloides reduce el riesgo de reacciones a la infusión o alérgicas (RR = 0,09; IC 95%: 0,01-0,64; RD = -3,7%; IC 95%: -4,1-1,5%) y podría reducir la necesidad de terapia de reemplazo renal (RD = -24%; IC 95%: -11--39) (véase el cuadro de resumen de resultados. [Tabla de resumen de la evidencia](#))

El panel consideró que la gran mayoría de los pacientes bien informados posiblemente elegirían recibir cristaloides, teniendo en cuenta la ausencia de diferencias en la eficacia y el menor riesgo de efectos adversos.

Consideraciones del panel:

El 92% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

El 8% señaló discrepancias menores, ya que consideró que los coloides podrían ser más potentes y rápidos que los cristaloides en la reposición de volemia y estabilización hemodinámica.

CERTEZA en la EVIDENCIA

Certeza BAJA

Se encontraron cuatro estudios aleatorizados que compararon la utilización de cristaloides y la de coloides en 694 pacientes con choque por dengue o dengue grave. Además, se incluyó evidencia indirecta proveniente de 69 estudios aleatorizados en los que se compararon los cristaloides con los coloides para la reanimación en pacientes con choque por otras causas.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue catalogada como BAJA. La certeza en los desenlaces individuales evaluados fue: muerte (certeza BAJA), choque recurrente o resistente al tratamiento (certeza MODERADA), sobrecarga de volumen (certeza MODERADA), reacciones por la infusión (certeza ALTA) y terapia de reemplazo renal (certeza BAJA). [Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del panel

El 92% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.

El panel consideró que, probablemente, la mayoría de las personas bien informadas sobre los efectos de la intervención preferirían recibir cristaloides.

Consideraciones del panel

El 85% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales. Se argumentó que los coloides podrían ser más potentes y rápidos que los cristaloides en la reposición de volemia y estabilización hemodinámica y que, en situaciones de emergencia como ser dengue grave y/o shock, la elección final en general depende principalmente del criterio médico.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES:**Ahorros moderados**

A pesar de que el volumen de coloides por infundir es significativamente menor que el de cristaloides, el panel consideró que, debido a la diferencia sustancial en el costo, el uso de cristaloides probablemente resultaría en un ahorro.

Los precios de las distintas intervenciones comparadas según el International Drug Price Indicator (1):

Suero fisiológico: US\$ 0,001/ml

Lactato de Ringer: US\$ 0,001/ml

Dextrán: US\$ 0,01/ml

Poligelina: US\$ 0,01/ml

En múltiples revisiones sistemáticas se concluyó que el impacto económico del dengue es importante, tanto en América Latina (entre US\$ 1,73 y US\$ 3000 millones por año) como en otros continentes (aproximadamente, US\$ 9000 millones en todo el mundo).

El mayor impacto correspondería a los costos asociados con la pérdida de productividad y a los costos asociados con la hospitalización.

Consideraciones del panel

El 92% de los panelistas estuvo de acuerdo con los juicios originales. Se remarcó que debería considerarse que el costo con cristaloides es mayor que el de los coloides.

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS ASPECTOS NEGATIVOS

El panel otorgó un peso muy importante a la posibilidad de evitar reacciones a las infusiones, así como a los beneficios en términos de ahorro de recursos y mayor disponibilidad. Teniendo en cuenta que la certeza en la reducción del riesgo de reacciones a las infusiones, y en las diferencias de costos y disponibilidad, es ALTA, se decidió emitir una recomendación FUERTE aun cuando la certeza global en el cuerpo de la evidencia resulta BAJA. Esta recomendación se enmarca en la tercera situación paradigmática propuesta por el grupo GRADE que permite hacer recomendaciones FUERTE con certeza BAJA de la evidencia. (certeza BAJA en equivalencia entre ambas opciones en términos de beneficios pero certeza MODERADA-ALTA en menos riesgos o costos).

Consideraciones del panel

La totalidad del panel estuvo de acuerdo con el balance entre los beneficios y aspectos negativos. Se destacó la necesidad de contar con más estudios para evaluar su impacto económico a mayor escala.

Pregunta 7. En pacientes con dengue y trombocitopenia, ¿debe indicarse la transfusión de hemocomponentes (concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado)?

Recomendación 7.

Se recomienda no transfundir hemocomponentes (concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado) a los pacientes con dengue y trombocitopenia.

Recomendación FUERTE sustentada en certeza MUY BAJA de los efectos de la intervención.

La recomendación FUERTE se sustenta en la segunda situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FUERTE con certeza BAJA de la evidencia (incertidumbre de los beneficios con certeza MODERADA o ALTA de los daños).

Recomendación adaptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- La dirección y la fuerza de la recomendación se mantuvieron sin cambios.
- Se agregaron observaciones sobre evaluación individual del riesgo.

Observaciones:

- La recomendación aplica a todos los pacientes con dengue y trombocitopenia, independientemente del recuento plaquetario.
- La recomendación no aplica a aquellos pacientes con hemorragia u otras condiciones adicionales que predisponen al sangrado (por ejemplo, embarazo). En dichas situaciones considerar evaluar el riesgo de forma individual para determinar la necesidad de transfusión de hemocomponentes.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN

Consideraciones de adaptación a Argentina:

El 70% del panel consideró que la recomendación es aplicable en Argentina sin modificaciones. Sin embargo, algunos panelistas enfatizaron la importancia de ajustar la necesidad de transfusión de plaquetas de acuerdo con el recuento plaquetario y el estado clínico del paciente, sugiriendo transfusión en casos con recuento plaquetario menor a $20.000/\text{mm}^3$ en presencia de sangrado grave o en aquellos con recuento menor a $10.000/\text{mm}^3$, independientemente de la presencia de sangrado.

Además, se propuso realizar una evaluación individualizada del riesgo para determinar la necesidad de transfusión en aquellos grupos a los que no aplicaría la recomendación, especialmente en embarazadas.

BENEFICIOS y DAÑOS

Probablemente favorece la comparación: efectos deseables insignificantes e indeseables pequeños.

El panel priorizó los aspectos negativos de la intervención (reacciones a la infusión, infecciones, aumento de los costos) y la imposibilidad de que la misma sea implementada en aquellas regiones con menor acceso a los servicios de salud, sobre los posibles beneficios en términos de reducción del riesgo de hemorragias.

La recomendación FUERTE se justifica en la segunda situación paradigmática (incertidumbre de los beneficios con certeza MODERADA-ALTA de los perjuicios), ya que el panel consideró que, además de existir certeza MODERADA en un aumento del riesgo de efectos secundarios, la intervención se asocia a costos importantes y probablemente impacte de forma negativa en la equidad.

En el cuerpo de la evidencia analizado se encontró que el efecto de la transfusión de hemocomponentes sobre la mortalidad (OR = 5,36; IC 95%: 0,25-115; RD = 4,7%; IC 95%: -0,9-55,9) y el desarrollo de choque (OR = 0,71; IC 95%: 0,14-3,65; RD = -1,6%; IC 95%: -4,8-12,2) es incierto, Por otra parte, la intervención podría reducir marginalmente el riesgo de sangrado mayor (OR = 0,58; IC 95%: 0,18-1,90; RD = -1,3%; IC 95%: -2,5-2,6) y probablemente aumente el riesgo de efectos adversos (OR = 8,23; IC 95%: 1,84-36,8; RD = 2,5%; IC 95%: 0,3-11,2%) (véase el cuadro de resumen [Tabla de resumen de la evidencia](#)).

El panel consideró que existen daños adicionales como el riesgo de contraer la enfermedad de Chagas, la hepatitis B, la hepatitis C y el sida. Aunque dichos riesgos son bajos, no son nulos, y sus consecuencias son catastróficas. El panel consideró que todos o casi todos los pacientes bien informados posiblemente elegirían no recibir transfusión de hemocomponentes, teniendo en cuenta la incertidumbre de sus potenciales beneficios y el riesgo de efectos secundarios asociados al procedimiento.

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del panel:

El 93% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

CERTEZA en la EVIDENCIA

Certeza MUY BAJA

Se encontraron tres estudios aleatorizados que evaluaron los efectos de la trasfusión de hemocomponentes a 565 pacientes con dengue y trombocitopenia. Además, se incluyó un estudio observacional que aportó información adicional para el desenlace de hemorragias.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia se juzgó como MUY BAJA, fundamentalmente por el riesgo de sesgo (ausencia de ciegos) e imprecisión.

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del panel

El panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.

El panel consideró que la gran mayoría de los pacientes correctamente informados de los beneficios y perjuicios decidiría no recibir la transfusión de hemocomponentes.

Consideraciones del panel

El 93% de los panelistas estuvo de acuerdo con los juicios originales y afirmaron que seguramente los pacientes bien informados previamente elegirían no ser transfundidos con hemoderivados debido a la incertidumbre de los beneficios y los potenciales riesgos asociados.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES

Costos elevados

El panel consideró que la implementación de la intervención se asociaría a costos económicos elevados. También consideró que los hemocomponentes son un recurso limitado y su utilización como profilaxis en pacientes con trombocitopenia probablemente resultaría en una menor disponibilidad para otras situaciones.

En un estudio realizado en Brasil, se informó un costo significativo asociado con las hospitalizaciones por dengue (2,5% del producto interno bruto de la localidad en la que se realizó la observación) y que la utilización de hemoderivados se asoció con un incremento significativo de dichos costos.

Consideraciones del panel

Todos estuvieron de acuerdo con los juicios originales, destacando la necesidad de un uso racional del recurso destinado a situaciones estrictamente necesarias.

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS ASPECTOS NEGATIVOS

El panel priorizó los aspectos negativos de la intervención (reacciones a la infusión, infecciones, aumento de los costos) y la imposibilidad de que la misma sea implementada en aquellas regiones con menor acceso a los servicios de salud, sobre los posibles beneficios en términos de reducción del riesgo de hemorragias. La recomendación **FUERTE** se justifica en la segunda situación paradigmática (incertidumbre de los beneficios con certeza **MODERADA-ALTA** de los perjuicios) ya que el panel consideró que, además de existir certeza **MODERADA** en un aumento del riesgo de efectos secundarios, la intervención se asocia a costos importantes y probablemente impacte de forma negativa en la equidad.

Consideraciones del panel

El 85% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales y en mantener la recomendación fuerte dada la certeza moderada-alta en los daños y la baja certeza en los beneficios.

Algunos panelistas destacaron la importancia de trabajar en la implementación de la recomendación para evitar su uso en situaciones innecesarias y reducir las barreras de acceso para quienes realmente la necesitan.

Pregunta 8. En pacientes con dengue, ¿qué intervenciones farmacológicas pueden indicarse para el manejo de los síntomas?

Recomendación 8.

Se sugiere el uso de paracetamol (acetaminofeno) o dipirona (metamizol) en lugar de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos o esteroides para el manejo sintomático inicial en los pacientes con arbovirosis.

Recomendación CONDICIONAL

Sustentada en certeza MUY BAJA a certeza BAJA de los efectos de la intervención.

Recomendación adaptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- La dirección y la fuerza de la recomendación se mantuvieron sin cambios.
- Se agregaron observaciones sobre el uso de fármacos en situaciones especiales.
- Se agregaron consideraciones para la implementación.

Observaciones

- Se puede considerar el uso de antihistamínicos en caso de prurito.
- Considerar los casos individualizados de pacientes con uso crónico o tratamiento iniciado previamente con AINEs o corticoides.

Consideraciones para la implementación

- En pediatría, la dosis de dipirona y paracetamol por vía oral es de 10 mg/kg/dosis cada 6 hs. para ambos fármacos.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN

Consideraciones de adaptación a Argentina:

El 57% del panel consideró que la recomendación puede ser implementada tal como está. Se mencionó reemplazar la palabra metamizol por dipirona ya que es la utilizada en el medio local. Por otro lado, se sugirió para la implementación, especificar la dosis por grupo etario en población pediátrica. Se sugirió además mencionar la posibilidad del uso de antihistamínicos en caso de prurito.

BENEFICIOS y DAÑOS

El balance de efectos anticipados, así como los efectos deseables e indeseables varían.

El panel dio mucha importancia a la idea instalada que marca que los AINE no son seguros en el manejo de los pacientes con dengue. De esta forma, en ausencia de pruebas confiables que certifiquen la seguridad de este grupo de fármacos en las circunstancias planteadas, el panel se inclinó por otras alternativas como el paracetamol o el metamizol.

En relación con los esteroides y los antihistamínicos, se consideró que no existen evidencias que justifiquen su uso. La fuerza de la recomendación resultó **CONDICIONAL**, ya que la certeza de la evidencia resultó **BAJA a MUY BAJA**.

En ausencia de estudios confiables que hubieran comparado la eficacia de las distintas alternativas consideradas para el manejo sintomático, el panel, con base fundamentalmente en su experiencia, consideró que los AINE probablemente sean la opción más eficaz para lograr un control sintomático adecuado, seguidos por el paracetamol y el metamizol. En relación con los esteroides y los antihistamínicos, el panel consideró su eficacia potencial como insignificantes o incierta. Las estimaciones provistas por el cuerpo de la evidencia identificado en relación con la seguridad de las distintas alternativas sugieren que el uso de AINE podría asociarse con molestias gastrointestinales como náuseas y dolor abdominal, mientras que el riesgo de hemorragias o lesión hepática es incierto.

El paracetamol posiblemente no aumente el riesgo de sangrados ni falla hepática aguda en las dosis habituales, aunque sí podría asociarse a un incremento reversible de las transaminasas. El metamizol podría no estar asociado a hemorragias ni otras complicaciones mayores, incluidas las reacciones idiosincráticas como la aplasia medular. Los esteroides podrían no asociarse a complicaciones mayores mientras que los antihistamínicos podrían asociarse a sedación, pero sin otros riesgos importantes.

En resumen, el cuerpo de la evidencia identificado sugiere que todas las alternativas evaluadas serían seguras en el manejo sintomático de los pacientes con dengue (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#)).

En ausencia de evidencia confiable y ante la posibilidad de efectos secundarios relacionados con el mecanismo de acción de algunos de los fármacos considerados (por ejemplo, hemorragias y AINE), el panel consideró que podría existir variabilidad en las preferencias de los pacientes adecuadamente informados, ya que algunos podrían priorizar el mejor control sintomático mientras que, otros, evitar la posibilidad de efectos secundarios graves.

Consideraciones del panel:

El 64% de los panelistas estuvo de acuerdo con los juicios originales. Se propuso considerar el uso de antihistamínicos en caso de prurito y el manejo individualizado en las situaciones de uso crónico de AINEs y Corticoides.

CERTEZA en la EVIDENCIA

Certeza en la evidencia MUY BAJA a BAJA

Se encontraron cinco estudios no aleatorizados que evaluaron la seguridad de la utilización de AINE en 2692 pacientes con dengue. Además, se incluyó información de 18 estudios aleatorizados en los que se incluyeron 3361 pacientes con lesiones musculoesqueléticas agudas.

Con relación al paracetamol, se incluyeron dos estudios aleatorizados y cuatro estudios no aleatorizados que incluyeron 167 y 3053 pacientes con dengue, respectivamente. Con relación a la seguridad del uso del metamizol en pacientes con arbovirosis, se incluyó un estudio aleatorizado y cuatro estudios no aleatorizados en los que el metamizol fue administrado a 79 y 1120 pacientes con dengue, respectivamente. Asimismo, se incluyó información sobre la seguridad del metamizol en 3716 pacientes tratados por un período corto con este medicamento, para el manejo de otros trastornos.

En relación con los esteroides sistémicos para el tratamiento sintomático de los pacientes con dengue, se identificaron dos estudios aleatorizados que incluyeron 414 pacientes. Por último, se consideraron los antihistamínicos como un grupo potencial de fármacos para utilizar en el manejo sintomático de los pacientes con arbovirosis. Se identificó un estudio aleatorizado que incluyó 133 pacientes con dengue y se consideró información adicional sobre el efecto del tratamiento con antihistamínicos en 2624 pacientes incluidos en estudios aleatorizados con otras condiciones.

La certeza global del cuerpo de la evidencia se juzgó como **MUY BAJA a BAJA**, fundamentalmente por el riesgo de sesgo —ya que gran parte de la información utilizada provenía de estudios no aleatorizados— y la imprecisión (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#))

Consideraciones del panel

La totalidad del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.

Se consideró posible la variabilidad elevada, pues algunos pacientes podrían juzgar como más relevante los potenciales efectos secundarios de los medicamentos valorados que el control de los síntomas, mientras que otros pacientes podrían juzgar lo opuesto (por ejemplo, los pacientes con chikunguña con dolor articular grave).

Metamizol frente a paracetamol: posible incertidumbre

AINE: posible incertidumbre

Metamizol: posible incertidumbre

Glucocorticoides: no hay variabilidad elevada.

Antihistamínicos: posible incertidumbre

Consideraciones del panel

La totalidad del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES

Variables.

Los costos se consideraron variables para cada uno de los medicamentos analizados en los diferentes países de la Región.

Metamizol: variable

Paracetamol: variable

AINE: costos moderados

Glucocorticoides: costos moderados

Antihistamínicos: ahorros moderados

Consideraciones del panel

El 71% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales. Se mencionó que la dipirona es menos accesible económicamente que el paracetamol y en algunas farmacias puede no estar disponible en su presentación oral.

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS ASPECTOS NEGATIVOS

El panel dio mucha importancia a la idea instalada que marca que los AINE no son seguros en el manejo de los pacientes con dengue. De esta forma, en ausencia de pruebas confiables que certifiquen la seguridad de este grupo de fármacos en las circunstancias planteadas, el panel se inclinó por otras alternativas como el paracetamol o el metamizol. En relación con los esteroides y los antihistamínicos, se consideró que no existen evidencias que justifiquen su uso. La fuerza de la recomendación resultó **CONDICIONAL**, ya que la certeza de la evidencia resultó **BAJA a MUY BAJA**.

Consideraciones del panel

El 79% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Pregunta 9. En pacientes con dengue grave, ¿debe indicarse tratamiento con esteroides sistémicos?

Recomendación 9.

Se sugiere NO administrar esteroides sistémicos a los pacientes en choque por dengue.

Recomendación **CONDICIONAL** basada en **MUY BAJA** certeza en los efectos de la intervención.

Recomendación adaptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Modificaciones a la recomendación original:

- La dirección y la fuerza de la recomendación se mantuvieron sin cambios.
- Se agregaron observaciones sobre la evaluación Individualizada en casos especiales.

Observaciones:

- Considerar una evaluación individualizada en casos especiales (por ejemplo: pacientes con enfermedades de base, síndrome hemofagocítico asociado al dengue u otras presentaciones atípicas, o sepsis).

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN

Consideraciones de adaptación a Argentina:

El 93% del panel consideró que la recomendación puede implementarse sin modificaciones y coincidió en no utilizar corticoides de manera habitual en los casos de dengue grave.

Sin embargo, se sugirió considerar situaciones especiales que podrían requerir un manejo individualizado, como enfermedades de base, síndrome hemofagocítico asociado al dengue u otras presentaciones atípicas, o sepsis.

BENEFICIOS y DAÑOS

No se sabe: efectos anticipados deseables, pequeños e indeseables, insignificantes.

En ausencia de evidencias confiables que sustenten el efecto de los esteroides sistémicos sobre desenlaces clínicamente relevantes en pacientes con choque por dengue, el panel priorizó la situación habitual del no uso rutinario de esta intervención. La posibilidad de beneficios sugerida por el cuerpo de la evidencia identificado y la certeza **BAJA**, determinaron que la fuerza de la recomendación sea **CONDICIONAL**.

El cuerpo de la evidencia analizado informó que la indicación de esteroides sistémicos podría reducir la mortalidad (RR = 0,68; IC 95%: 0,42-1,11; RD = -6,8%; IC 95%: -12,4-2,3). Por otra parte, la intervención podría aumentar la necesidad de transfusiones (RR = 1,08; IC 95%: 0,52-2,24; RD = 1,9%; IC 95%: -11,5-29,8%) y la estancia hospitalaria (diferencia de medias: 1,1 días; IC 95%: -1,83-4,03). El riesgo de efectos secundarios asociados al uso de esteroides sistémicos en esta población particular es incierto debido a limitaciones en el cuerpo de evidencia disponible (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#)).

El panel consideró que los potenciales beneficios del uso de esteroides en estas circunstancias son pequeños y evaluó el hecho de que esta intervención no forma parte del tratamiento habitual de estos pacientes al momento de la confección del presente documento.

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del Panel

El 77% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales, y resaltaron que, dado que la evidencia es limitada y, en algunos casos, contradictoria, optar por no utilizar corticoides de manera rutinaria es una decisión prudente. Sin embargo, señalaron que se podría considerar ciertas condiciones como excepciones a esta recomendación.

CERTEZA en la EVIDENCIA

Certeza MUY BAJA

Se encontraron cuatro estudios aleatorizados que evaluaron los efectos de los esteroides sistémicos en 284 pacientes con choque por dengue. Además, se consideraron 42 estudios que incluyeron pacientes tratados con esteroides sistémicos por sepsis. La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como **MUY BAJA**, fundamentalmente por el riesgo de sesgo y la imprecisión.

No se identificó evidencia confiable a fin de determinar el impacto de esta intervención en pacientes con dengue grave sin choque, zika o chikunguña.

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del Panel:

El Panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevada.

Consideraciones del Panel

El 85% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales y consideró que los pacientes aceptarían la no utilización rutinaria, dada la falta de evidencia.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES

Costos y ahorros no significativos.

En múltiples revisiones sistémicas, se informó que el impacto económico del dengue es importante, tanto en América Latina (entre US\$ 1,73 y US\$ 3000 millones por año) como en otros continentes (aproximadamente, US\$ 9000 millones en todo el mundo). El mayor impacto corresponde a los costos asociados a la pérdida de productividad. Otra publicación concluyó que los costos más importantes eran los relacionados con la hospitalización.

El costo global estimado por caso de dengue fue de US\$ 70,1 para pacientes que requieren internación, US\$ 51,16 para pacientes ambulatorios y US\$ 12,94 para los casos por fuera del sistema de salud público. Un estudio que evaluó el impacto económico del dengue en Vietnam informó que 47,2% de las familias tuvo que solicitar un préstamo para poder tratar la enfermedad, y 72,9% manifestó que la enfermedad impactó en la economía familiar.

Consideraciones del Panel

El 77% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales, consideró que evitar el uso de corticoides de manera rutinaria disminuiría los posibles efectos adversos y por ende, reduciría costos. Mencionaron que si bien es un fármaco de bajo costo directo, tendría un impacto económico limitado en las hospitalizaciones y en las pérdidas de productividad por la enfermedad.

BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS ASPECTOS NEGATIVOS

En ausencia de evidencias confiables que sustenten el efecto de los esteroides sistémicos sobre desenlaces clínicamente relevantes en pacientes con choque por dengue, el panel priorizó la situación habitual del no uso rutinario de esta intervención. La posibilidad de beneficios sugerida por el cuerpo de la evidencia identificado y la certeza **BAJA**, determinaron que la fuerza de la recomendación sea **CONDICIONAL**.

Consideraciones del Panel

El 85% del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

Pregunta 10. En pacientes con dengue grave ¿debe indicarse tratamiento con inmunoglobulinas?

Recomendación 10.

Se sugiere NO indicar inmunoglobulinas para el tratamiento del dengue grave.

Recomendación **CONDICIONAL** basada en **MUY BAJA** certeza en los efectos de la intervención.

Recomendación adoptada de “DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA” de Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.
No se realizaron cambios a la recomendación original.

Justificación:

Al revisar la evidencia disponible, se encuentra que no hay un beneficio clínico importante que justifique el uso de inmunoglobulinas en los pacientes con dengue grave. Además de su pobre beneficio, se encuentra que este medicamento no se encuentra disponible en todos los niveles de atención y que sus costos son elevados.

De la EVIDENCIA A LA DECISIÓN

Consideraciones de adaptación a Argentina:

El 93% del panel estuvo de acuerdo con la recomendación, debido a la falta de evidencia de beneficios, el alto costo y el acceso limitado. Algunos panelistas estuvieron de acuerdo en mantener la recomendación como condicional, dada la posibilidad de que nuevas evidencias puedan modificar los resultados, mientras que otros sugirieron modificar la fuerza de la recomendación.

BENEFICIOS y DAÑOS

Favorece la comparación: efectos anticipados indeseables y deseables insignificantes.

En ausencia de evidencias confiables que sustenten el efecto de la infusión de inmunoglobulinas sobre desenlaces clínicamente relevantes en pacientes con choque por dengue, el panel priorizó la situación habitual de no uso rutinario de esta intervención. Además, el panel consideró que la implementación de inmunoglobulinas derivaría en un aumento excesivo de los costos asociados al cuidado de estos pacientes.

La incertidumbre en los efectos de la intervención determinó que la fuerza de la recomendación sea **CONDICIONAL**.

El cuerpo de la evidencia analizado informó que el efecto de las inmunoglobulinas sobre la mortalidad (RR = 0,88; IC 95% 0,06-13,25; RD = -0,3%; IC 95% -2,5 – 33,1), y el riesgo de sangrados es incierto. Por otra parte, no se identificaron efectos secundarios asociados a la intervención, aunque la certeza también resultó MUY BAJA (véase el cuadro de resumen de resultados [Tabla de resumen de la evidencia](#)).

El panel consideró que los potenciales beneficios del uso de inmunoglobulinas en estas circunstancias son insignificantes y evaluó el hecho de que esta intervención no forma parte del tratamiento habitual de estos pacientes al momento de la confección del presente documento

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del Panel

El panel estuvo de acuerdo con los juicios originales. Algunos panelistas sugirieron la modificación de la recomendación de condicional a fuerte, debido a los efectos insignificantes y los altos costos

CERTEZA en la EVIDENCIA

Certeza MUY BAJA

Se encontraron tres estudios aleatorizados que evaluaron los efectos de las inmunoglobulinas en 108 pacientes con dengue grave. Dos de ellos valoraron el uso de inmunoglobulina G anti-D y uno valoró el uso de inmunoglobulina G intravenosa.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como **MUY BAJA**, fundamentalmente por el riesgo de sesgo y la imprecisión.

[Tabla de resumen de la evidencia](#)

Consideraciones del Panel

El Panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

VALORES Y PREFERENCIAS

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevada.

Consideraciones del Panel

Todo el panel estuvo de acuerdo con los juicios originales.

USO DE RECURSOS Y OTRAS CONSIDERACIONES

Costos elevados

Múltiples revisiones sistemáticas informaron que el impacto económico del dengue es importante, tanto en América Latina (entre US\$ 1,73 y US\$ 3000 millones por año) como en otros continentes (aproximadamente, US\$ 9000 millones en todo el mundo).

El mayor impacto corresponde a los costos asociados con la pérdida de productividad. Otra publicación indicó que los costos más importantes eran los relacionados con la hospitalización.

El costo global estimado por caso de dengue fue de US\$ 70,1 para los pacientes que requieren hospitalización, de US\$ 51,16 para los pacientes ambulatorios y de US\$ 12,94 para los casos por fuera del sistema de salud público.

Un estudio que evaluó el impacto económico del dengue en Vietnam informó que 47,2% de las familias tuvo que pedir plata prestada para poder tratar la enfermedad y 72,9% manifestó que la enfermedad tenía un impacto sobre la economía familiar.

Un estudio realizado en Brasil informó un costo significativo asociado con las hospitalizaciones por dengue (2,5% del producto interno bruto de la localidad en la que se hizo la observación) y que la utilización de hemoderivados se asociaba con un incremento significativo de dichos costos.

Consideraciones del Panel

La totalidad del panel estuvo de acuerdo con los juicios originales y destacó que el alto costo de las inmunoglobulinas, especialmente durante los brotes, generarían un gasto aún mayor.

Anexo 1. Profesionales que colaboraron en la elaboración de la guía

Grupo elaborador de la adaptación

En el proceso de adaptación participaron los siguientes equipos de trabajo:

Coordinación:

Javier Perez Sobrero

Carla Tabachi

Dirección de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores (DCETV).
Ministerio de Salud de la Nación.

Colaboradores:

Johana Soledad Asís

María Pía Elissetche

Anahí Cintia Mora

Mariana Vazquez

- Dirección de Adolescencias y Juventudes. Ministerio de Salud de la Nación.

Gabriela Fernández

- Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación.

Patricia Rosana González

Felipe Marques Colares

- Dirección Nacional de Atención Primaria y Salud Comunitaria. Ministerio de Salud de la Nación.

Mauro Bertolini

- Secretaría de Gestión Administrativa (SGA). Ministerio de Salud de la Nación.

Dra. Cecilia Argentati

Dra Maria Gabriela Codarini

- Dirección de Salud Perinatal y Niñez. Ministerio de Salud de la Nación.

Equipo metodológico:

Giselle Balaciano

Agustín Bengolea

Débora Lev

Verónica Sanguine

- Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación.

Panel de expertos

Compuesto por profesionales de la salud con experiencia en el manejo de pacientes con dengue en todos los niveles de cuidado.

Eros Angeletti. Médico especialista en Medicina Familia.

María del Pilar Rodríguez. Medica especialista en Medicina de Familia.

- Federación Argentina de Medicina Familiar y General.

Eva Verónica Deschutter. Médica Infectóloga Pediatra.

Silvia Inés Villordo.

- Hospital de Pediatría Dr. Fernando Barreyro. Provincia de Misiones

María Alejandra Aguilera.

Marcelo Omar Quipildor. Médico especialista en Infectología y Salud Pública

- Hospital Público Materno Infantil de Salta. Dr. Esteban Rusink. Provincia de Salta

Griselda Berberian. Médica Infectóloga Pediatra.

Daniela Borgia. Bioquímica, especialista en Microbiología Clínica.

- Hospital de pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Anabel Sinchi. Médica especialista en Medicina General y Magister en Salud Pública.

Penélope Arto. Médica Clínica y especialista en Hemoterapia e Inmunohematología.

- Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui"

Pía Machuca

Ana Nina Varela

- Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires

Nora Aguirre.

Martina Gouts. Médica Infectóloga

- Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa

María Andrea Uboldi. Médica Infectóloga Pediatra.

Analía Chumpitaz

- Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe

Fabián Zelaya.

Esteban Couto. Médico especialista en enfermedades infecciosas

- Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Misiones

Andrea Falaschi. Médica Infectóloga Pediatra.

Andrea Villalba. Médica Infectóloga.

- Ministerio de Salud y Deportes de la Provincia de Mendoza

Sofía Echazarreta. Médica Infectóloga.

Álvaro Otreras. Médico Infectólogo.

- Sociedad Argentina de Infectología

Cecilia Carranza

Adriana Romani

- Sociedad Argentina de Medicina

Leonardo D. Castresana. Médico especialista en clínica médica

Claudio A. Baldomir

- Sociedad Argentina de Medicina Interna General

Alejandra Gaiano

- Sociedad Argentina de Pediatría

Viviana Chediack**Eleonora Cunto**

- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

Revisores externos**Ariel Izcovich**

Médico especialista en clínica médica.

Doctor en medicina.

Miembro del grupo GRADE.

Fernando Tortosa

Médico especialista en clínica médica.

Magíster en salud pública.

Especialista en investigación en salud.

Colaborador de GRADE como sur.

Anexo 2. Tablas de evidencia

Pregunta 1.

Alteraciones clínicas y de laboratorio para diferenciar distintas arbovirosis

Población: pacientes con sospecha de arbovirosis

Intervención: alteraciones clínicas y de laboratorio

Comparación: distintas arbovirosis u otras enfermedades febriles

Alteraciones clínicas y de laboratorio	Dengue frente a otras OR (IC 95%)	Chikunguña frente a otras OR (IC 95%)	Zika frente a otras OR (IC 95%)	Dengue frente a chikunguña OR (IC 95%)	Dengue frente a zika OR (IC 95%)	Chikunguña frente a zika OR (IC 95%)	Conclusiones
Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia					
Dolor abdominal Número de participantes: 33 705 (41 estudios observacionales)	1,09 (0,76-1,56) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^a	0,66 (0,53-0,83) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^b	0,25 (0,16-0,40) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^b	2,27 (1,68-3,05) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^b	3,16 (1,29-7,71) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^b	1,17 (0,32-4,17) BAJA ⊕⊕⊕⊕ ^{ab}	La presencia de dolor abdominal probablemente aumenta la probabilidad de dengue.
Trastorno del sensorio Número de participantes: 22 063 (16 estudios observacionales)	1,14 (0,83-1,55) BAJA ⊕⊕⊕⊕ ^{ab}	1,22 (0,86-1,73) BAJA ⊕⊕⊕⊕ ^{ab}	0,39 (0,24-0,62) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^b	0,92 (0,51-1,66) BAJA ⊕⊕⊕⊕ ^{ab}	-	-	La presencia de trastorno del sensorio podría no permitir diferenciar entre las distintas arbovirosis.
Sangrado de mucosas Número de participantes: 20 201 (12 estudios observacionales)	1,93 (0,99-3,78) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^a	1,23 (1,09-1,38) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^b	0,32 (0,07-1,38) BAJA ⊕⊕⊕⊕ ^{ab}	0,70 (0,36-1,48) BAJA ⊕⊕⊕⊕ ^{ab}	0,45 (0,06-3,54) BAJA ⊕⊕⊕⊕ ^{ab}	-	La presencia de sangrado de mucosas probablemente aumenta la probabilidad de chikunguña y dengue.
Aumento progresivo del hematocrito Número de participantes: 10 406 (8 estudios observacionales)	1,46 (1,10-1,94) ALTA ⊕⊕⊕⊕	0,35 (0,2-0,64) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^b	-	-	-	-	La presencia de un incremento progresivo del hematocrito aumenta la probabilidad de dengue.
Trombocitopenia Número de participantes: 35 017 (29 estudios observacionales)	4,41 (2,68-7,26) ALTA ⊕⊕⊕⊕	0,64 (0,29-1,41) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^a	-	8,56 (2,68-27,38) ALTA ⊕⊕⊕⊕	-	-	La presencia de trombocitopenia aumenta la probabilidad de dengue.
Leucopenia Número de participantes: 39 716 (24 estudios observacionales)	5,04 (3,72-6,83) ALTA ⊕⊕⊕⊕	0,85 (0,64-1,13) MODERADA ⊕⊕⊕⊕ ^a	-	5,51 (2,89-10,50) ALTA ⊕⊕⊕⊕	-	-	La presencia de leucopenia aumenta la probabilidad de dengue.

Alteraciones clínicas y de laboratorio	Dengue frente a otras OR (IC 95%)	Chikunguña frente a otras OR (IC 95%)	Zika frente a otras OR (IC 95%)	Dengue frente a chikunguña OR (IC 95%)	Dengue frente a zika OR (IC 95%)	Chikunguña frente a zika OR (IC 95%)	Conclusiones
Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia				
Infopentia Número de participantes: 3081 (6 estudios observacionales)	1,27 (0,65-2,47) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	1,80 (1,07-3,04) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	-	2,1 (1,2-3,9) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	-	-	Es incierto si la presencia de infopentia permite diferenciar las distintas arbovirosis.
Elevación de las transaminasas Número de participantes: 6105 (10 estudios observacionales)	2,48 (0,75-8,20) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	0,13 (0,04-0,47) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	-	6,94 (1,56-30,84) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	-	-	La elevación de las transaminasas probablemente aumenta la probabilidad de dengue.
Vómitos Número de participantes: 38 553 (39 estudios observacionales)	1,30 (1,15-1,47) ALTA ⊕⊕⊕⊕	0,54 (0,47-0,63) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	0,14 (0,06-0,32) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	2,46 (1,73-3,51) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	5,14 (0,79-33,18) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	3,54 (0,56-21,85) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	La presencia de vómitos probablemente aumenta la probabilidad de dengue.
Hepatomegalia Número de participantes: 7948 (21 estudios observacionales)	1,32 (0,88-1,98) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	0,75 (0,06-8,16) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	0,19 (0,04-0,88) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	2,92 (0,56-15,04) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	5,76 (0,009-3392) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	-	La presencia de hepatomegalia podría aumentar la probabilidad de dengue.
Prueba de torniquete positiva Número de participantes: 35 905 (22 estudios observacionales)	3,17 (2,42-4,17) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	-	-	4,16 (1,35-12,66) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	-	-	La prueba de torniquete positiva probablemente aumenta la probabilidad de dengue.
Acumulación de líquidos Número de participantes: 1707 (8 estudios observacionales)	3,12 (1,56-6,23) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	5,10 (0,49-52,99) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	3,33 (2,04-5,42) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	0,11 (0,01-1,01) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	-	-	La acumulación de líquidos podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
Artralgias Número de participantes: 40 716 (47 estudios observacionales)	2,07 (1,68-2,57) ALTA ⊕⊕⊕⊕	6,96 (3,32-14,6) ALTA ⊕⊕⊕⊕	1,11 (0,60-2,03) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	0,19 (0,09-0,38) ALTA ⊕⊕⊕⊕	0,93 (0,32-2,65) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	2,41 (0,41-14,09) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	La presencia de artralgias aumenta la probabilidad de chikunguña y, en menor medida, de dengue.
Dolor retroocular Número de participantes: 41 596 (42 estudios observacionales)	1,85 (1,60-2,14) ALTA ⊕⊕⊕⊕	1,46 (1,29-1,64) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	1,56 (0,77-3,19) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	1,44 (1,26-1,65) MODERADA ⊕⊕⊕○ ^b	0,79 (0,47-1,34) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	0,81 (0,44-1,49) BAJA ⊕⊕○○ ^{ab}	La presencia de dolor retroocular probablemente aumenta la probabilidad de dengue.

Alteraciones clínicas y de laboratorio	Dengue frente a otras OR (IC 95%)	Chikunguña frente a otras OR (IC 95%)	Zika frente a otras OR (IC 95%)	Dengue frente a chikunguña OR (IC 95%)	Dengue frente a zika OR (IC 95%)	Chikunguña frente a zika OR (IC 95%)	Conclusiones
Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia						
Anorexia o hiporexia Número de participantes: 26 000 (23 estudios observacionales)	1,88 (1,47-2,41) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,76 (0,57-1,01) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	0,27 (0,16-0,46) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	2,31 (1,72-3,11) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	1,37 (0,75-2,51) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,4 (0,13-1,27) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	La presencia de anorexia o hiporexia aumenta la probabilidad de dengue.
Tos Número de participantes: 26 530 (26 estudios observacionales)	0,54 (0,42-0,71) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,62 (0,17-2,27) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,57 (0,35-0,91) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	1,62 (1,16-2,27) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	2,74 (0,55-13,5) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	-	La presencia de tos podría aumentar la probabilidad de dengue.
Erupción cutánea Número de participantes: 40 974 (50 estudios observacionales)	3,20 (2,34-4,38) ALTA ⊙⊙⊙⊙	2,96 (1,60-5,46) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	8,20 (4,00-16,81) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,52 (0,45-0,59) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,25 (0,09-0,63) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	0,22 (0,07-0,70) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	La presencia de erupción cutánea probablemente aumenta la probabilidad de zika y, en menor medida, de chikunguña.
Petequias Número de participantes: 17 826 (13 estudios observacionales)	2,67 (1,63-4,37) ALTA ⊙⊙⊙⊙	5,05 (4,45-5,74) ALTA ⊙⊙⊙⊙ ^c	0,29 (0,11-0,73) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	1,72 (0,11-25,7) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	-	-	Es incierto si las Petequias permiten diferenciar las distintas arbovirosis.
Diarrea Número de participantes: 29 238 (39 estudios observacionales)	1,65 (0,94-1,43) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	0,59 (0,38-0,93) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,70 (0,46-1,06) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	2,35 (1,84-3,02) ALTA ⊙⊙⊙⊙	1,54 (0,38-6,23) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	-	La presencia de diarrea podría aumentar la probabilidad de dengue.
Cefalea Número de participantes: 50 337 (54 estudios observacionales)	1,53 (1,27-1,85) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,96 (0,64-1,54) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	0,60 (0,34-1,06) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,80 (1,25-2,58) ALTA ⊙⊙⊙⊙	2,25 (0,68-7,38) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,62 (0,30-1,29) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	La presencia de cefalea probablemente aumenta la probabilidad de dengue.
Prurito Número de participantes: 15 219 (15 estudios observacionales)	1,34 (0,85-2,11) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,35 (0,37-4,89) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	3,35 (1,28-8,79) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,87 (0,32-2,36) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,2 (0,05-0,8) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	0,08 (0,02-0,26) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	La presencia de prurito aumenta la probabilidad de zika.
Rinorrea Número de participantes: 25 963 (12 estudios observacionales)	0,44 (0,29-0,68) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,29 (0,05-1,66) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,32 (0,81-2,14) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,95 (0,83-1,09) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	-	-	La presencia de rinorrea podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
Ictericia Número de participantes: 14 326 (13 estudios observacionales)	0,37 (0,11-1,17) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,55 (0,21-1,48) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	-	0,24 (0,01-3,24) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	-	-	La presencia de ictericia podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.

Alteraciones clínicas y de laboratorio	Dengue frente a otras OR (IC 95%)	Chikunguña frente a otras OR (IC 95%)	Zika frente a otras OR (IC 95%)	Dengue frente a chikunguña OR (IC 95%)	Dengue frente a zika OR (IC 95%)	Chikunguña frente a zika OR (IC 95%)	Conclusiones
Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia	
Esplenomegalia Número de participantes: 5085 (12 estudios observacionales)	0,41 (0,13-1,31) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,04 (0,005-0,35) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	- - -	0,48 (0,005-45,7) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	- -	La presencia de esplenomegalia podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
Hemorragias Número de participantes: 30 000 (27 estudios observacionales)	2,56 (1,86-3,53) ALTA ⊙⊙⊙⊙	1,81 (1,65-1,97) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	0,26 (0,1-0,67) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	0,84 (0,52-1,33) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,68 (0,22-2,05) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,59 (0,07-4,83) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	La presencia de hemorragias podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
Fiebre elevada Número de participantes: 796 (3 estudios observacionales)	0,37 (0,17-0,82) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^b	2,73 (1,35-5,49) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	- -	- -	- -	- -	Es incierto si la fiebre elevada permite diferenciar las distintas arbovirosis.
Díscnea o dificultad respiratoria Número de participantes: 4763 (12 estudios observacionales)	1,00 (0,60-1,68) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,81 (1,05-3,13) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,49 (0,24-1,03) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,83 (0,32-10,36) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	- -	Es incierto si la díscnea o la dificultad respiratoria permiten diferenciar las distintas arbovirosis.
Astenia Número de participantes: 11 292 (22 estudios observacionales)	1,59 (1,14-2,20) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	2,64 (1,67-4,15) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,44 (0,25-8,37) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,00 (0,64-1,55) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,89 (0,31-2,52) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	La astenia podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
Artritis Número de participantes: 12 273 (4 estudios observacionales)	1,44 (0,97-2,15) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	6,49 (5,74-7,34) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,64 (0,68-3,93) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,36 (0,21-0,63) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,02 (0,26-3,94) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,48 (0,46-4,73) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	La artritis probablemente aumenta la probabilidad de chikunguña.
Fiebre prolongada Número de participantes: 573 (2 estudios observacionales)	0,45 (0,27-0,73) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^b	- -	- -	0,22 (0,02-1,89) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	- -	Es incierto si la fiebre prolongada permite diferenciar las distintas arbovirosis.
Anemia Número de participantes: 7207 (9 estudios observacionales)	0,35 (0,02-5,74) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,10 (0,65-1,87) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	0,69 (0,07-6,71) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	- -	Es incierto si la presencia de anemia permite diferenciar las distintas arbovirosis.

Alteraciones clínicas y de laboratorio	Dengue frente a otras OR (IC 95%)	Chikunguña frente a otras OR (IC 95%)	Zika frente a otras OR (IC 95%)	Dengue frente a chikunguña OR (IC 95%)	Dengue frente a zika OR (IC 95%)	Chikunguña frente a zika OR (IC 95%)	Conclusiones
Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia					
Mialgias o dolores óseos Número de participantes: 42 485 (50 estudios observacionales)	1,61 (1,36-1,91) ALTA ⊙⊙⊙⊙	3,10 (2,75-3,49) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,51 (0,39-0,68) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	0,55 (0,48-0,63) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,17 (0,67-2,03) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,58 (0,48-5,20) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	La mialgia probablemente aumenta la probabilidad de chikunguña y dengue.
Adenopatías Número de participantes: 6812 (13 estudios observacionales)	0,96 (0,61-1,50) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	1,09 (0,38-3,10) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	2,15 (1,44-3,20) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	- - -	- - -	- - -	La presencia de adenopatías podría aumentar la probabilidad de zika.
Faringitis u odinofagia Número de participantes: 20 002 (23 estudios observacionales)	0,61 (0,43-0,87) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,21 (0,06-0,69) ALTA ⊙⊙⊙⊙	1,57 (1,04-2,37) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,53 (1,12-2,10) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,06 (0,49-2,27) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	0,43 (0,15-1,25) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	La presencia de faringitis u odinofagia podría aumentar la probabilidad de zika.
Conjuntivitis o hemorragia conjuntival Número de participantes: 18 834 (18 estudios observacionales)	1,50 (1,02-2,19) ALTA ⊙⊙⊙⊙	1,19 (1,09-1,29) ALTA ⊙⊙⊙⊙	1,67 (1,16-2,40) ALTA ⊙⊙⊙⊙	0,81 (0,72-0,91) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	0,15 (0,002-0,80) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	0,72 (0,16-3,23) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	La presencia de conjuntivitis o hemorragia conjuntival probablemente aumenta la probabilidad de zika y chikunguña.
Disgeusia Número de participantes: 2883 (4 estudios observacionales)	3,75 (2,85-4,94) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,15 (0,59-2,24) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	- -	- -	- -	La presencia de disgeusia podría aumentar la probabilidad de dengue.
Escalofríos Número de participantes: 21 574 (20 estudios observacionales)	2,18 (1,80-2,63) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,46 (1,32-1,62) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	0,44 (0,30-0,64) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	1,55 (1,17-2,06) MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^b	- -	- -	Es incierto si la presencia de escalofríos permite diferenciar las distintas arbovirosis.
Fotofobia Número de participantes: 179 (1 estudio observacional)	- -	0,64 (0,2-1,97) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	- -	- -	- -	Es incierto si la fotofobia permite diferenciar las distintas arbovirosis.
Dolor de oído Número de participantes: 659 (1 estudio observacional)	- -	- -	1,13 (0,57-2,23) BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ab}	- -	- -	- -	Es incierto si el dolor de oído permite diferenciar las distintas arbovirosis.

Notas

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al efecto estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del efecto estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente al efecto estimado.

- ^a El IC 95% incluye la diferenciación y la ausencia de diferenciación entre las distintas opciones. La extensión del IC 95% puede o no estar relacionada con una incongruencia.
- ^b Se encontraron problemas metodológicos en todos o casi todos los estudios incluidos.
- ^c El único estudio que informó esta estimación no proporcionó un resultado ajustado para el sangrado en piel, pero sí para cualquier sangrado (OR = 1,69; IC 95%: 1,24-2,29).

Fuentes

1. Akram DS, Igarashi A, Takasu T. Dengue virus infection among children with undifferentiated fever in Karachi. *Indian J Pediatr.* 1998;65(5):735-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02731055>.
2. Alvarado LI, Lorenzi OD, Torres-Velásquez BC, Sharp TM, Vargas L, Muñoz-Jordán JL, et al. Distinguishing patients with laboratory-confirmed chikungunya from dengue and other acute febrile illnesses, Puerto Rico, 2012-2015. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(7):e0007562. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007562>.
3. Antunes AC, Oliveira GL, Nunes LI, Guedes Filho LA, Prado RS, Henriques HR, et al. Evaluation of the diagnostic value of the tourniquet test in predicting severe dengue cases in a population from Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(5):542-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0037-8682-0161-2013>.
4. Arvind N, Prabhakar K, Savitha N, Mahendra M. Clinical and microbiological profile of patients with acute febrile illness attending a tertiary care hospital in South India. *J Pure Appl Microbiol.* 2018;12(2):757-63. Disponible en: <https://doi.org/10.22207/JPAM.12.2.36>.
5. Azeredo EL, Dos Santos FB, Barbosa LS, Alves-Souza TM, Badolato-Correa J, Sánchez-Arcilla JC, et al. Clinical and laboratory profile of Zika and dengue infected patients: lessons learned from the co-circulation of dengue, Zika and chikungunya in Brazil. *PLoS Curr.* 2018;10:101515638. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.0bf6aeb4d30824de63c4d5d745b217f5>.
6. Biswas HH, Ortega O, Gordon A, Standish K, Balmaseda A, Kuan G, et al. Early clinical features of dengue virus infection in Nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(3):e1562. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001562>.
7. Bodinayake CK, Tillekeratne LG, Nagahawatte A, Devasiri V, Arachchi WK, Strouse JJ, et al. Evaluation of the WHO 2009 Classification for diagnosis of acute dengue in a large cohort of adults and children in Sri Lanka during a dengue-1 epidemic. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(2):e0006258. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006258>.
8. Bonifay T, Vesin G, Bidaud B, Bonnefoy C, Dueymes M, Nacher M, et al. Clinical characteristics and predictive score of dengue vs. chikungunya virus infections. *Med Mal Infect.* 2019;49(4):250-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.09.010>.
9. Braga JU, Bressan C, Dami APR, Calvet GA, Daumas RP, Rodrigues N, et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous dengue and chikungunya epidemics. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179725. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179725>.
10. Bruce MG, Sanders EJ, Leake JD, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop.* 2005;96(1):36-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2005.07.001>.
11. Buchy P, van Luong V, Bui KT, Trinh TX, Glaziou P, Le TT, et al. Secondary dengue virus type 4 infections in Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36(1):178-85.
12. Cao XTP, Ngo TN, Willis B, Kneen R, Nguyen TTH, Thi TMT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health.* 2002;7(2):125-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00841.x>.
13. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. *J Clin Virol.* 2006;35(2):147-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.06.002>.
14. Chipwaza B, Mugasa JP, Selemani M, Amuri M, Moshia F, Ngatunga SD, et al. Dengue and chikungunya fever among viral diseases in outpatient febrile children in Kilosa District Hospital, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(11):e3335. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003335>.
15. Chow A, Ho H, Mar-Kyaw W, Yee-Sin L. Assessing sensitivity and specificity of surveillance case definitions for Zika virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(4):677-9. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2304.161716>.
16. de Leona LC, Estévez J, Monsalve de Castillo F, Callejas D, Echevarría JM. Laboratory diagnosis of patients with exanthematic or febrile syndromes occurring in the Zulia State, Venezuela, during 1998. *Rev Med Chil.* 2004;132(9):1078-84. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872004000900008>.
17. Daumas RP, Passos SRL, Oliveira RVC, Nogueira RMR, Georg I, Marzochi KBF, et al. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2013;13:77. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2324-13-77>.
18. Deparis X, Murgue B, Roche C, Cassar O, Chungue E. Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/97: description and analysis in a prospective study. *Trop Med Int Health.* 1998;3(11):859-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1998.00319x>.
19. Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Clinical criteria to diagnose dengue in its early stages. *Biomedica.* 2006;26(1):22-30.
20. El Sahly HM, Gorchakov R, Lai L, Natrajan MS, Patel SM, Atmar RL, et al. Clinical, virologic, and immunologic characteristics of Zika virus infection in a cohort of US patients: prolonged RNA detection in whole blood. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(1):ofy352. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy352>.
21. Elenga N. Discriminating malaria from dengue fever and chikungunya infection in children living in endemic areas. *Indian J Pediatr.* 2017;84(8):649-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2341-1>.

22. Etienga N, Fotin M, Vandamme YM, Cuadro-Alvarez E, Long L, Njuteyon F, et al. Chikungunya Infection in hospitalized febrile infants younger than 3 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):736-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix000000000001541>.
23. Epelboin L, Boule C, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, et al. Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2420. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2341-1>.
24. Falconar AKI, Romero-Vivas CME. Simple prognostic criteria can definitively identify patients who develop severe versus non-severe dengue disease, or have other febrile illnesses. *J Clin Med Res*. 2012;4(1):33-44. Disponible en: <https://doi.org/10.4021/jocmr694w>.
25. Fernández E, Smieja M, Walter SD, Loeb M. A predictive model to differentiate dengue from other febrile illness. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):694. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2024-y>.
26. Galate LB, Agrawal SR, Shastri JS, Londhey V. Chikungunya fever among patients with acute febrile illness attending a tertiary care hospital in Mumbai. *J Lab Physicians*. 2016;8(2):85-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0974-2727.180787>.
27. Gregory CJ, Lorenzi OD, Colón L, Sepúlveda-García A, Santiago LM, Cruz-Rivera R, et al. Utility of the tourniquet test and the white blood cell count to differentiate dengue among acute febrile illnesses in the emergency room. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(12):e1400. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001400>.
28. Gutiérrez G, Gresh L, Pérez MA, Eitzondo D, Avilés W, Kuan G, et al. Evaluation of the diagnostic utility of the traditional and revised WHO dengue case definitions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2385. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002385>.
29. Halsey ES, Vilcarromero S, Forshey BM, Rocha C, Bazán I, Stoddard ST, et al. Performance of the tourniquet test for diagnosing dengue in Perú. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(1):99-104. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0103>.
30. Hanh TNT, Lam PK, Duyen HT, Ngoc TV, Ha PT, Kieu NT, et al. Assessment of microalbuminuria for early diagnosis and risk prediction in dengue infections. *PLoS One*. 2013;8(1):e54538. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054538>.
31. Hannaout E, Sulbarán MZ, Campos M. Características clínicas y parámetros hematológicos de pacientes con fiebre dengue y mononucleosis Infecciosa. *Kasmera*. 2005;33(2):93-101.
32. Hertz JT, Muntshi OM, Ooi EE, Howe S, Lim WY, Chow A, et al. Chikungunya and dengue fever among hospitalized febrile patients in northern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(1):171-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0393>.
33. Ho TS, Wang SM, Lin YS, Liu CC. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci*. 2013;20(1):75. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-20-75>.
34. Huang SY, Lee IK, Wang L, Liu JW, Hung SC, Chen CC, et al. Use of simple clinical and laboratory predictors to differentiate influenza from dengue and other febrile illnesses in the emergency room. *BMC Infect Dis*. 2014;14:623. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0623-z>.
35. Kadam D, Raichur PA, Chandanwale A, Joshi S, Robinson M, Marbaniang I, et al. Clinical, social, and meteorological factors associated with dengue and malaria diagnosis in adults in Pune, India. *Int J Infect Dis*. 2016;45(Suppl.1):240-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.539>.
36. Kalayanaraj S, Vaughn DW, Nimmanitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunenrasat N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997;176(2):313-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix000000000001541>.
37. Kalayanaraj S. Dengue classification: current WHO vs. the newly suggested classification for better clinical application? *J Med Assoc Thai*. 2011;94(Suppl.3):S74-84.
38. Karande S, Gandhi D, Kulkarni M, Bharadwaj R, Pot S, Thakare J, et al. Concurrent outbreak of leptospirosis and dengue in Mumbai, India, 2002. *J Trop Pediatr*. 2005;51(3):174-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/tropdis/fmh100>.
39. Kuberski T, Rosen L, Reed D, Mataika J. Clinical and laboratory observations on patients with primary and secondary dengue type 1 infections with hemorrhagic manifestations in Fiji. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26(4):775-83. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1977.26.775>.
40. Kusuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother*. 2015;21(4):272-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijic.2014.12.004>.
41. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, Geater A. Differential diagnosis of chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):459-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir001>.
42. Lee V, Chow A, Zheng X, Carrasco LR, Cook AR, Lye DC, et al. Simple clinical and laboratory predictors of chikungunya versus dengue infections in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(9):e1786. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001786>.
43. Low JGH, Ong A, Tan LK, Chatterji S, Chow A, Lim WY, et al. The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1191. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001191>.
44. Luvira V, Silachamroon U, Piyaphanee W, Lawpoolsoi S, Chierakul W, Leungwuttwong P, et al. Etiologies of acute undifferentiated febrile illness in Bangkok, Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(3):622-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0407>.
45. Mayxay M, Phetsouvanh R, Moore CE, Chansamouth V, Vongsouvat M, Sisouphone S, et al. Predictive diagnostic value of the tourniquet test for the diagnosis of dengue infection in adults. *Trop Med Int Health*. 2011;16(1):127-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02641.x>.
46. McBride WJ, Mullner H, LaBrooy JT, Wronski I. The 1993 dengue 2 epidemic in Charters Towers, North Queensland: clinical features and public health impact. *Epidemiol Infect*. 1998;121(1):151-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0950268898001058>.
47. Méndez-Domínguez N, Janssen-Aguilar R, Pacheco-Tucuch F, Inurreta-Díaz M, Gómez-Carro S. Chikungunya fever in clinically diagnosed patients: a brief report of comparison between laboratory confirmed and discarded cases. *Arch Clin Infect Dis*. 2017;12(4):e12980. Disponible en: <https://doi.org/10.5812/archcid.12980>.
48. Méndez-Duarte CX, Méndez-Bravo A, Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. Utilidad de la prueba torniquete en el diagnóstico diferencial de dengue de otros síndromes febriles. *Revista de la Universidad Industrial de Santander, Salud*. 2013;45(2):49-55.
49. Mitra S, Gautam J, Jambugulam M, Abhilash KPP, Jayaseelan V. Clinical score to differentiate scrub typhus and dengue: a tool to differentiate scrub typhus and dengue. *J Glob Infect Dis*. 2017;9(1):12-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0974-777X.199996>.
50. Mittal G, Ahmad S, Agarwal RK, Dhar M, Mittal M, Sharma S. Aetiologies of acute undifferentiated febrile illness in adult patients: an experience from a tertiary care hospital in Northern India. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(12):DC22-4. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11168.6990>.

54. Mohd Zim MA, Sam IC, Syed Omar SF, Chan YF, AbuBakar S, Kamarulzaman A. Chikungunya infection in Malaysia: comparison with dengue infection in adults and predictors of persistent arthralgia. *J Clin Virol*. 2013;56(2):141-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.10.019>
55. Montero Díaz D, Acosta-Torres J, Olier-Meneses I, Figueroa-Sáez JA, Becerra-Fuenteseca D. Combinaciones más frecuentes y características clínicas y de estudios complementarios de pacientes pediátricos con dengue. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(2):153-64.
56. Nimmanitya S, Suntayakom S, Vaughn DW, Nisalak A, Green S, et al. Can doctors make an accurate diagnosis of dengue infections at an early stage? *Dengue Bull*. 1999;23:1-9. Disponible en: <https://www.int.who.int/handle/10665/188669>
57. Nortjah O, Khamisah AN, Kamarul A, Paeds M, Mangalam S. Repeated tourniquet testing as a diagnostic tool in dengue infection. *Med J Malaysia*. 2006;61(1):22-7.
58. Nunes-Araújo FRF, Ferreira MS, Nishioka SDEA. Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(4):415-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1179/00039800300022673>
59. Paternina-Caldeo A, De la Hoz-Restrepo F, Díaz-Quijano F, Calcedo-Torres W, Badillo-Viloria MA, Buitz-Anicharico D, et al. Features of dengue and chikungunya infections of Colombian children under 26 months of age admitted to the emergency department. *J Trop Pediatr*. 2018;64(1):31-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx024>
60. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, Thuý PTT, van Thien C, Nga NTT, 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.
61. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TTT, Giso PT, Hung LQ, Binh TQ, et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2006;6:123. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-123>
62. Rieker ME, de Silva AM, Miles JJ, Jardi RS, Brodzwater A, Walker K, et al. Unsuspected dengue as a cause of acute febrile illness in children and adults in western Nicaragua. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(10):e0005026. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005026>
63. Rodríguez-Salazar CA, Recalde-Royes DP, González MM, Padilla-Sanabria L, Quintero-Arvaraz L, Gallego-Gómez JC, et al. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue. Quindío (Colombia). *Infectio*. 2016;20(2):84-92.
64. Sahadeo N, Mohammed H, Allcock CM, Auguste AJ, Widen SG, Badal K, et al. Molecular characterization of chikungunya virus infections in Trinidad and comparison of clinical and laboratory features with dengue and other acute febrile cases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(11):e0004199. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004199>
65. Sánchez-Carbonel J, Tantaleán-Yépez D, Aguilar-Luis MA, Silva-Caso W, Wetig P, Vásquez-Achaya F, et al. Identification of infection by chikungunya, zika, and dengue in an area of the Peruvian coast. Molecular diagnosis and clinical characteristics. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):175. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3290-0>
66. Saswat T, Sahoo N, Muduli S, Debata NK, Chattopadhyay S. Epidemiological trends and molecular dynamics of dengue, chikungunya virus infection, coinfection, and other undifferentiated fever during 2015-2016 in Odisha, India. *J Med Virol*. 2019;91(2):163-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13337-019-0007-7>
67. Sawasdivorn S, Vibulvattanakit S, Sasavatpakdee M. Efficacy of clinical diagnosis of dengue fever in paediatric age groups as determined by WHO case definition 1997 in Thailand. *Dengue Bull*. 2001;25:56-64.
68. Silva MMO, Touro LB, Kikuti M, Anjos RO, Santos VC, Gonçalves TSF, et al. Concomitant transmission of dengue, chikungunya and zika viruses in Brazil: clinical and epidemiological findings from surveillance for acute febrile illness. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1353-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1083>
69. Singh J, Dinkar A, Singh RG, Siddiqui SM, Sinha N, Singh SK. Clinical profile of dengue fever and coinfection with chikungunya. *Tzu Chi Med J*. 2018;30(3):158-64. Disponible en: <https://doi.org/10.6193/tzcmj.tcmj.178.17>
70. Skatkovsky F, Tatarin F, Girard P, Souab A, Schuffenecker L, Le Roux K, et al. Prospective study of chikungunya virus acute infection in the island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One*. 2009;4(10):e7603. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007603>
71. Suwandono A, Kosasih H, Nurhayati, Kusriastuti R, Harun S, Ma'roef C, et al. Four dengue virus serotypes found circulating during an outbreak of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia, during 2004. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(9):855-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.11.010>
72. Suwanmanee S, Surasombatpattana P, Soonthornworasiri N, Hamel R, Maneekan P, Misso D, et al. Monitoring arbovirus in Thailand: surveillance of dengue, chikungunya and zika virus, with a focus on coinfections. *Acta Trop*. 2018;188:244-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.09.012>
73. Tanner I, Schreiber M, Low JGH, Ong A, Tolftvinstam T, Yee-Lai L, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(3):e196. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000196>
74. Tew TH. Distinguishing dengue fever from other febrile illnesses using logistic regression analysis. Kuala Lumpur, Malaysia: Universiti Malaya; 2010.
75. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Fishaut A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2004. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002004>
76. Tomashek KM, Lorenzi OD, Andujar-Pérez DA, Torres-Velásquez BC, Hunsperger EA, Muñoz-Jordán JL, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of dengue and other etiologic agents among patients with acute febrile illness, Puerto Rico, 2012-2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005859. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005859>
77. Torres FP, Esposito DL, Klein TM, Moraes FM, Pessoa MR, Fonseca EA. Defining the clinical manifestations of zika and dengue patients attended in Ribeirão Preto, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(5Suppl.1):A30. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.abstract2016>
78. Troyes L, Fuentes I, Troyes M, Canelo L, García M, Anaya E, et al. Etiología del síndrome febril agudo en la provincia de Jaén, Perú, 2004-2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2006;23(1):5-11.
79. Vásquez DA. Comparison between dengue and chikungunya by CBC at the Hospital of the No. 2 Police of the city of Guayaquil Period 2015. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(5):34-5. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.abstract2016>
80. Velasco JM, Valderama MT, López MN, Chua D, Latog R, Roque V, et al. Chikungunya virus infections among patients with dengue-like illness at a tertiary care hospital in the Philippines, 2012-2013. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(6):1318-24. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0332>
81. Viana LRC, Pimenta CJL, de Araujo EMNF, Toefilo TJS, da Costa TF, Costa KNFM. Arbovírus reemergentes: perfil clínico-epidemiológico de idosos hospitalizados. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2018;52:e03403. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017062103403>
82. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas M, Ballesteros G, Téllez Y, Soda KJ, et al. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with zika virus, chikungunya virus, and dengue virus. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1584-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw582>
83. Yan G, Pang L, Cook AR, Ho HJ, Win MS, Khoo AL, et al. Distinguishing zika and dengue viruses through simple clinical assessment, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8):1565-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2408.171883>

Pregunta 2 y 3.

Factores pronósticos en pacientes con dengue

Población: pacientes con dengue

Intervención: factores pronósticos

Comparación: no procede

Factores pronósticos evaluados	Efecto relativo OR (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Conclusiones
		Riesgo sin el factor pronóstico	Riesgo con el factor pronóstico	Diferencia		
Acortamiento de la presión de pulso Número de participantes: 5096 (6 estudios observacionales)	7,12 (3,02-16,76)	Bajo			MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	La presencia de acortamiento de la presión de pulso probablemente sea un predictor de dengue grave.
		5,6% ^{1,2}	29,7% (15,2-49,9)	24,1% (9,6-44,3)		
		Alto				
		15,6% ¹	56,8% (35,8-75,6)	41,2% (20,2-60)		
Insuficiencia renal aguda Número de participantes: 4348 (8 estudios observacionales)	6,73 (1,66-27,20)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{ad}	La insuficiencia renal aguda podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	28,5% (9-61,7)	22,9% (3,4-56,1)		
		Alto				
		15,6% ¹	55,4% (23,5-83,4)	39,8% (7,9-67,8)		
Hipotensión arterial Número de participantes: 7463 (19 estudios observacionales)	5,38 (3,31-8,75)	Bajo			MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^a	La hipotensión arterial probablemente sea un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	24,2% (16,4-34,2)	18,6% (10,8-28,6)		
		Alto				
		15,6% ¹	49,9% (38-61,8)	34,3% (22,4-46,2)		
Trastorno del sensorio que se manifiesta con encefalopatía, letargo, irritabilidad, somnolencia Número de participantes: 76 881 (33 estudios observacionales)	5,23 (3,45-7,93)	Bajo			ALTA ⊙⊙⊙⊙ ^{af}	El trastorno del sensorio es un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	23,7% (17-32)	18,1% (11,4-26,4)		
		Alto				
		15,6% ¹	49,2% (38,9-59,4)	33,6% (23,3-43,8)		
Hemorragias Número de participantes: 18 469 (59 estudios observacionales)	5,21 (3,53-7,69)	Bajo			ALTA ⊙⊙⊙⊙ ^{af}	La hemorragia es un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	23,6% (17,3-31,3)	18,0% (11,7-25,7)		
		Alto				
		15,6% ¹	49,1% (39,5-58,7)	33,5% (23,9-43,1)		

Acumulación de líquidos que se manifiesta con: edemas, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico Número de participantes: 26 241 (54 estudios observacionales)	5,04 (3,56-7,14)	Bajo			ALTA ⊙⊙⊙⊙ ^h	La acumulación de líquidos es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	23,0% (17,4-29,8)	17,4% (11,8-24,2)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	48,2% (39,7-56,9)	32,6% (24,1-41,3)		
Aumento del tiempo de llenado capilar Número de participantes: 210 (3 estudios observacionales)	4,96 (1,72-14,32)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙○ ^h	El aumento del tiempo de llenado capilar podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	22,7% (9,3-45,9)	17,1% (3,7-40,3)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	47,8% (24,1-72,6)	32,2% (8,5-57)		
Tercer trimestre de embarazo evaluado por comparación con el primer trimestre Número de participantes: 99 (1 estudio observacional)	3,94 (2,10-5,42)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙○ ^h	Estar cursando el tercer trimestre del embarazo podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	18,9% (11,1-24,3)	13,3% (5,5-18,7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	42,1% (28-50)	26,5% (12,4-34,4)		
Disnea o dificultad respiratoria Número de participantes: 25 771 (12 estudios observacionales)	3,93 (2,40-6,42)	Bajo			ALTA ⊙⊙⊙⊙ ^h	La presencia de disnea o de dificultad respiratoria es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	18,9% (12,5-27,6)	13,3% (6,9-22)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	42,1% (30,7-54,3)	26,5% (15,1-38,7)		
Embarazo Número de participantes: no disponible (1 estudio observacional)	3,38 (2,10-5,42)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙○ ^h	El embarazo podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	16,7% (11,1-24,3)	11,1% (5,5-18,7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	38,5% (28-50)	22,9% (12,4-34,4)		
Hepatomegalia Número de participantes: 25 989 (62 estudios observacionales)	3,14 (2,38-4,15)	Bajo			ALTA ⊙⊙⊙⊙ ^h	La presencia de hepatomegalia es un factor de mal pronóstico para el dengue.
		5,6% ⁱ	15,7% (12,4-19,8)	10,1% (6,8-14,2)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	36,7% (30,6-43,4)	21,1% (15-27,8)		
Hematuria microscópica Número de participantes: 1831 (3 estudios observacionales)	3,12 (1,23-7,90)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙○ ^h	La presencia de hematuria microscópica podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	15,6% (6,8-31,9)	10,0% (1,2-26,3)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	36,6% (18,5-59,4)	21,0% (2,9-43,8)		

Trombocitopenia Número de participantes: 50 586 (62 estudios observacionales)	3,02 (2,45-3,73)	Bajo			ALTA ●●●●● ^v	La trombocitopenia es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	15,2% (12,7-18,1)	9,6% (7,1-12,5)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	35,8% (31,2-40,8)	20,2% (15,6-25,2)		
Coagulopatía evaluado por alteración de los parámetros de laboratorio relacionados con la hemostasia Número de participantes: 6895 (10 estudios observacionales)	2,83 (1,59-5,04)	Bajo			BAJA ●●○○○ ^{vd}	La coagulopatía podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	14,4% (8,6-23)	8,8% (3-17,4)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	34,3% (22,7-48,2)	18,7% (7,1-32,6)		
Esplenomegalia Número de participantes: 2367 (10 estudios observacionales)	2,64 (1,31-5,31)	Bajo			BAJA ●●○○○ ^{vd}	La presencia de esplenomegalia podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	13,5% (7,2-24)	7,9% (1,6-18,4)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	32,8% (19,5-49,5)	17,2% (3,9-33,9)		
Elevación de las transaminasas Número de participantes: 18 579 (39 estudios observacionales)	2,55 (1,78-3,64)	Bajo			ALTA ●●●●● ^v	La elevación de las transaminasas es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	13,1% (9,6-17,8)	7,5% (4-12,2)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	32,0% (24,8-40,2)	16,4% (9,2-24,6)		
Aumento progresivo del hematocrito Número de participantes: 17 462 (45 estudios observacionales)	2,30 (1,74-3,05)	Bajo			ALTA ●●●●● ^v	La presencia de un aumento progresivo del hematocrito es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	12,0% (9,4-15,3)	6,4% (3,8-9,7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	29,8% (24,3-36,1)	14,2% (8,7-20,5)		
Dolor abdominal Número de participantes: 85 769 (87 estudios observacionales)	2,02 (1,74-2,35)	Bajo			ALTA ●●●●● ^v	El dolor abdominal es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	10,7% (9,4-12,2)	5,1% (3,8-6,6)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	27,2% (24,3-30,3)	11,6% (8,7-14,7)		
Sangrado de mucosas Número de participantes: 24 661 (50 estudios observacionales)	1,96 (1,47-2,69)	Bajo			ALTA ●●●●● ^v	El sangrado de mucosas es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	10,4% (8-13,8)	4,8% (2,4-8,2)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	26,6% (21,4-33,2)	11,0% (5,8-17,6)		

Vómitos Número de participantes: 72 312 (56 estudios observacionales)	1,74 (1,48-2,05)	Bajo			ALTA ⊗⊗⊗⊗ ^h	La presencia de vómitos es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	9,4% (8,1-10,8)	3,8% (2,5-5,2)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	24,3% (21,5-27,5)	8,7% (5,9-11,9)		
Fiebre elevada evaluado, por lo menos, con un registro mayor de 38,5 °C Número de participantes: 2125 (7 estudios observacionales).	1,50 (0,97-2,32)	Bajo			BAJA ⊗⊗⊗⊗ ^h	La fiebre elevada podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	8,2% (5,4-12,1)	2,6% (-0,2-6,5)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	21,7% (15,2-30)	6,1% (-0,4-14,4)		
Prueba de torniquete positiva Número de participantes: 16 133 (32 estudios observacionales)	1,48 (0,99-2,20)	Bajo			BAJA ⊗⊗⊗⊗ ^h	La prueba del torniquete positiva podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	8,1% (5,5-11,5)	2,5% (-0,1-5,9)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	21,5% (15,5-28,9)	5,9% (-0,1-13,3)		
Diarrea Número de participantes: 9549 (33 estudios observacionales)	1,33 (1,06-1,68)	Bajo			BAJA ⊗⊗⊗⊗ ^h	La presencia de diarrea podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	7,3% (5,9-9,1)	1,7% (0,3-3,5)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	19,7% (16,4-23,7)	4,1% (0,8-8,1)		
Rinorrea Número de participantes: 2118 (4 estudios observacionales)	1,24 (0,64-2,42)	Bajo			BAJA ⊗⊗⊗⊗ ^h	La rinorrea podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	6,9% (3,7-12,6)	1,3% (-1,9-7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	18,6% (10,6-30,9)	3,0% (-5-15,3)		
Anorexia o hiporexia Número de participantes: 2089 (8 estudios observacionales)	1,21 (0,68-2,15)	Bajo			BAJA ⊗⊗⊗⊗ ^h	La presencia de anorexia o hiporexia podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	6,7% (3,9-11,3)	1,1% (-1,7-5,7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	18,3% (11,2-28,4)	2,7% (-4,4-12,8)		
Petequias o equimosis Número de participantes: 9663 (31 estudios observacionales)	1,21 (0,96-1,52)	Bajo			BAJA ⊗⊗⊗⊗ ^h	La presencia de petequias o de equimosis podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	18,3% (15,1-21,9)	2,7% (-0,5-6,3)		

Náuseas Número de participantes: 2967 (12 estudios observacionales)	1,21 (0,85-1,71)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙⊙ ⁴	Las náuseas podrían no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	6,7% (4,8-9,2)	1,1% (-0,8-3,6)		
		Alto				
		15,6% ¹¹	18,3% (13,6-24)	2,7% (-2-8,4)		
Obesidad Número de participantes: 6776 (17 estudios observacionales)	1,18 (0,92-1,52)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙⊙ ⁴	La obesidad podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	6,5% (5,2-8,3)	0,9% (-0,4-2,7)		
		Alto				
		15,6% ¹¹	17,9% (14,5-21,9)	2,3% (-1,1-6,3)		
Desnutrición Número de participantes: 5909 (13 estudios observacionales)	1,09 (0,84-1,42)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙⊙ ⁴	La desnutrición podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	6,1% (4,7-7,8)	0,5% (-0,9-2,2)		
		Alto				
		15,6% ¹¹	16,8% (13,4-20,8)	1,2% (-2,2-5,2)		
Erupción cutánea Número de participantes: 71 994 (52 estudios observacionales)	1,04 (0,79-1,37)	Bajo			MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ³	La presencia de erupción cutánea podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	5,8% (4,5-7,5)	0,2% (-1,1-1,9)		
		Alto				
		15,6% ¹¹	16,1% (12,7-20,2)	0,5% (-2,9-4,6)		
Tos Número de participantes: 4314 (14 estudios observacionales)	1,02 (0,64-1,64)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{3A}	La presencia de tos podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	5,7% (3,7-8,9)	0,1% (-1,9-3,3)		
		Alto				
		15,6% ¹¹	15,9% (10,6-23,3)	0,3% (-5-7,7)		
Leucopenia Número de participantes: 14 336 (29 estudios observacionales)	0,88 (0,70-1,10)	Bajo			MODERADA ⊙⊙⊙⊙ ^{4A}	La leucopenia probablemente no sea un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	5,0% (4-6,1)	-0,6% (-1,6-0,5)		
		Alto				
		15,6% ¹¹	14,0% (11,5-16,9)	-1,6% (-4,1-1,3)		
Dolor retroocular Número de participantes: 58 552 (28 estudios observacionales)	0,88 (0,70-1,10)	Bajo			BAJA ⊙⊙⊙⊙ ^{3A}	La presencia de dolor retroocular podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ¹	5,0% (4-6,1)	-0,6% (-1,6-0,5)		
		Alto				
		15,6% ¹¹	14,0% (11,5-16,9)	-1,6% (-4,1-1,3)		

Cefalea Número de participantes: 61 520 (46 estudios observacionales)	0,87 (0,76-0,99)	Bajo			MODERADA ⊕⊕⊕⊖ ^c	La cefalea probablemente no sea un predictor de dengue grave.
		5,6% ^a	4,9% (4,3-5,5)	-0,7% (-1,3--0,1)		
		Alto				
		15,6% ^a	13,9% (12,3-15,5)	-1,7% (-3,3--0,1)		
Mialgias o artralgias Número de participantes: 89 323 (43 estudios observacionales)	0,79 (0,66-0,95)	Bajo			ALTA ⊕⊕⊕⊕	La presencia de mialgias o artralgias no es un predictor de dengue grave.
		5,6% ^a	4,5% (3,8-5,3)	-1,1% (-1,8--0,3)		
		Alto				
		15,6% ^a	12,7% (10,9-14,9)	-2,9% (-4,7--0,7)		

Notas

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al efecto estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del efecto estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente al efecto estimado.

- ^a Se consideró como significativo un aumento de, al menos, 1,5% en la probabilidad de enfermedad grave.
- ^b Todos los estudios incluidos en el metaanálisis presentaban problemas metodológicos graves.
- ^c La mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis presentaban problemas metodológicos graves. Un análisis de subgrupo mostró una estimación significativamente distinta para los estudios que aportaban estimaciones ajustadas o con bajo riesgo de sesgo.
- ^d Heterogeneidad importante entre los resultados de los estudios incluidos.
- ^e No se disminuyó la certeza por el riesgo de sesgo debido a que, a pesar de que la mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis presentaba problemas metodológicos, no se observó una diferencia significativa entre las estimaciones de efectos de los estudios calificados como con riesgo de sesgo bajo y riesgo de sesgo moderado o alto.
- ^f No se disminuyó la certeza por incongruencia debido a que, a pesar de que se observó heterogeneidad significativa, esta se relacionaba con una pequeña proporción de los estudios incluidos.
- ^g No se alcanzó el tamaño óptimo de muestra.
- ^h El IC 95% incluye la posibilidad y la ausencia de predicción de dengue grave.

Fuentes de los riesgos basales

i Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VC, Nguyen TH, Ha MT, Ta VT, et al. An evidence-based algorithm for early prognosis of severe dengue in the outpatient setting. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):656-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw863>.

ii Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-East Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health*. 2011;16(8):936-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x>.

Fuentes de las estimaciones de efecto

1. Abdallah TM, Ali AAA, Karsany MS, Adam I. Epidemiology of dengue infections in Kassala, Eastern Sudan. *J Med Virol*. 2012;84(3):500-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.23218>.
2. Adam AS, Pasaribu S, Wijaya H, Pasaribu AP. Warning sign as a predictor of dengue infection severity in children. *Medical Journal of Indonesia*. 2018;27(2):33-9. Disponible en: <https://doi.org/10.13181/mji.v27i2.2200>.
3. Agrawal VK, Prusty BSK, Reddy CS, Reddy GKM, Agrawal RK, Bandaru VCSS. Clinical profile and predictors of severe dengue disease: a study from South India. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2018;9(4):334-40. Disponible en: <https://doi.org/10.22088/cjim.9.4.334>.
4. Agudelo IY, Piedrahita LD, Álvarez LG, Avendaño E, Bedoya G, Restrepo BN. Factores asociados a extravasación plasmática en pacientes con dengue de Antioquia y Chocó entre el 2000 y 2013. *Colombia. CES Med*. 2015;29(1):23-4.
5. Ahmad MHf, Ibrahim MI, Mohamed Z, Ismail N, Abdullah MA, Shueb RH, et al. The sensitivity, specificity and accuracy of warning signs in predicting severe dengue, the severe dengue prevalence and its associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2018. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph15092018>.

6. Ahmed FU, Mahmood CB, Sharma JD, Hoque SM, Zaman R, Hasan MS. Dengue and dengue haemorrhagic fever in children during the 2000 outbreak in Chittagong, Bangladesh. *Dengue Bull.* 2001;25:33-9.
7. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimasano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-East Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health.* 2011;16(8):936-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3113.2011.02793.x>.
8. Alfaro A, Guardia M, Angulo D, Wong J, Pérez MT. Caracterización clínica del dengue hemorrágico en niños. *Acta Pediátrica Costarricense.* 2005;19(2):11-6.
9. Alvarado-Castro VM, Ramírez-Hernández E, Paredes-Solis S, Legorreta-Soborani J, Saldana-Herrera VG, Sals-Franco LS, et al. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. *Boi Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(4):237-42.
10. Anders KL, Nguyen NM, Chau NV, Hung NT, Thuy TT, Lien te B, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(1):127-34. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10.0476>.
11. Antunes A, Oliveira G, Nunes I, Guedes Filho L, Prado R. Evaluation of the diagnostic value of the tourniquet test in predicting severe dengue cases in a population from Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46:542-6.
12. Aung KL, Thanachartwet V, Desakorn V, Chamnancharunt S, Sahassananda D, Chierakul W, et al. Factors associated with severe clinical manifestation of dengue among adults in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2013;44(6):602-12.
13. Azad MAK, Mohammad H, Alam MB, Saha AK, Ahmed T. Clinical presentation of dengue in 150 admitted cases in Dhaka Medical College Hospital. *Journal of Medicine.* 2006;7(1):3-9. Disponible en: <https://doi.org/10.7329/jomv.7113355>.
14. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Short report: Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(6):1059-62.
15. Basu M, Dasgupta MK, Kundu TK, Sengupta B, De GK, Roy BN. Profile of pediatric dengue cases from a tertiary care hospital in Kolkata. *Indian J Public Health.* 2008;51(4):234-6.
16. Basu B, Roy B. Acute renal failure adversely affects survival in pediatric dengue infection. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2018;22(1):30-3. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/ijccm.1176.17>.
17. Basuki PS. A glance at the von Willebrand factor in dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34(3):559-63.
18. Bethell DG, Flobbe K, Cao XT, Day NP, Pham TP, Burman WA, et al. Pathophysiologic and prognostic role of cytokines in dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 1998;177(3):778-82.
19. Bethell DG, Gamble J, Pham PL, Nguyen MD, Tran TH, Ha TH, et al. Noninvasive measurement of microvascular leakage in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):243-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/318453>.
20. Bongsebandhu-phubhakdi C, Hemungkorn M, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Risk factors influencing severity in pediatric dengue infection. *Asian Biomedicine.* 2008;2(5):409-13.
21. Campos KB, Amancio FF, de Araujo VEM, Carneiro M. Factors associated with death from dengue in the state of Minas Gerais, Brazil: historical cohort study. *Trop Med Int Health.* 2015;20(2):211-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tmi.12475>.
22. Cao XT, Ngo TN, Willis B, Kneen R, Nguyen TT, Ta TT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health.* 2002;7(2):125-32.
23. Carlos CC, Oishi K, Cinco MTDD, Mapua CA, Shingo Inoue, Cruz DJM, et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(2):435-40.
24. Carrasco LR, Leo YS, Cook AR, Lee VJ, Thein TL, Go CJ, et al. Predictive tools for severe dengue conforming to World Health Organization 2009 criteria. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2972. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002972>.
25. Chacko B, Subramanian G. Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr.* 2008;54(2):137-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/tropdis/fmn084>.
26. Chairulifah A, Setiabudi D, Agoes R, Colebunders R. Thrombocytopenia and platelet transfusions in dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *Dengue Bull.* 2003;27:138-43.
27. Chau TN, Anders KL, Lien te B, Hung NT, Hieu LT, Tuan NM, et al. Clinical and virological features of dengue in Vietnamese infants. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(4):e657. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000657>.
28. Chaudhary R, Khetan D, Sinha S, Sinha P, Sonker A, Pandey P, et al. Transfusion support to dengue patients in a hospital-based blood transfusion service in North India. *Transfus Apher Sci.* 2006;35(3):239-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2006.08.007>.
29. Chen CM, Chan KS, Yu WL, Cheng KC, Chao HC, Yeh CY, et al. The outcomes of patients with severe dengue admitted to intensive care units. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e6376. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006376>.
30. Chhina RS, Goyal O, Chhina DK, Goyal P, Kumar R, Puri S. Liver function tests in patients with dengue viral infection. *Dengue Bull.* 2008;32:110-7.
31. Chuansumrit A, Phimothares V, Tardong P, Tapanya-Otarn C, Tapanya-Otarn 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.
32. Chuansumrit A, Puripokai C, Butthop P, Wongttraporn W, Sasankul W, Tangnaratchakit K, et al. Laboratory predictors of dengue shock syndrome during the febrile stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010;41(2):326-32.
33. Cohen SN, Halstead SB. Shock associated with dengue infection. I. Clinical and physiologic manifestations of dengue hemorrhagic fever in Thailand, 1964. *J Pediatr.* 1966;68(3):448-56.
34. Convers SM, Villar IA, Harker A, Martínez RA, Méndez CX, Gómez JA, et al. Clínica gastrointestinal y su asociación con la severidad en dengue. *Infectio.* 2001;5(1):21-30.
35. de Kruijff MD, Settati TE, Mairuhu AT, Koraka P, Aberson HA, Spek CA, et al. Differential gene expression changes in children with severe dengue virus infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(4):e215. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000215>.
36. Devignot S, Sapet C, Duong V, Bergon A, Rihet P, Ong S, et al. Genome-wide expression profiling deciphers host responses altered during dengue shock syndrome and reveals the role of innate immunity in severe dengue. *PLoS One.* 2010;5(7):e11671. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011671>.
37. Dewi R, Tumbelaka AR, Sjarif DR. Clinical features of dengue hemorrhagic fever and risk factors of shock event. *Paediatr Indones.* 2006;46:164-8.

38. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Early indicators of severity in dengue virus infection. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23(9):529-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1157/13080262>.
39. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. [Complications Associated to Severe Thrombocytopenia in Patients with Dengue]. *Rev Med Chil*. 2006;134(2):167-73.
40. Djossou F, Vestin G, Elenga N, Demar M, Epelboin L, Walter G, et al. A predictive score for hypotension in patients with confirmed dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(12):705-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx004>.
41. Endy TP, Chunsuttitwat S, Nisalak A, Libraty DH, Green S, Rothman AL, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):40-51.
42. Falconar AKI, Romero-Vivas CME. Simple prognostic criteria can definitively identify patients who develop severe versus non-severe dengue disease, or have other febrile illnesses. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.4021/jocmr694w>.
43. Fernández E, Smieja M, Walter SD, Loeb M. A retrospective cohort study to predict severe dengue in Honduran patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):676. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2800-3>.
44. Ferreira RAX, Kubelka CF, Velarde LGC, de Matos JPS, Ferreira LC, Reid MM, et al. Predictive factors of dengue severity in hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(6):753-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0037-8582-0036-2018>.
45. Figueiredo MAA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JWO, Costa MCN, Morato V, et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(6):e699. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000699>.
46. Figueroa CL, Gálvez M, Niederbacher J. Reguladores de integridad endotelial como posibles predictores de la gravedad en casos de dengue. *Biomédica*. 2016;36(Supl.2):148-55.
47. Freitas Carvalho Branc MR, de Albuquerque LEJ, Braga Jr. LL, Barbosa de Oliveira RV, Moreira Ritos LT, do Socorro MS, et al. Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study. *Clinics*. 2014;69(1):55-60. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2014%2801%2908>.
48. Gandini M, Gras C, Azeredo EL, Pinto LM, Smith N, Despres P, et al. Dengue virus activates membrane trail relocalization and IFN- γ production by human plasmacytoid dendritic cells in vitro and in vivo. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2257. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002257>.
49. Gibson G, Souza-Santos R, Brasil P, Pacheco AG, Cruz OG, Honório NA, et al. From primary care to hospitalization: clinical warning signs of severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(1):82-90.
50. Giraldo D, Sant'Anna C, Périssé AR, March MF, Souza AP, Mendes A, et al. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(10):601-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.07.007>.
51. Gubler DJ, Suharyono W, Lubis I, Eram S, Sullanti S J. Epidemic dengue hemorrhagic fever in rural Indonesia. I. Virological and epidemiological studies. *Am J Trop Med Hyg*. 1979;28(4):701-10.
52. Guerrero CD, Arrieta AF, Ramírez ND, Rodríguez LS, Vega R, Bosch I, et al. High plasma levels of soluble ST2 but not its ligand IL-33 is associated with severe forms of pediatric dengue. *Cytokine*. 2013;61(3):766-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2012.12.024>.
53. Gupta S, Singh SK, Taneja V, Gouliatta RK, Bhagat A, Puriyel JM. Gall bladder wall edema in serology proven pediatric dengue hemorrhagic fever: a useful diagnostic finding which may help in prognostication. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):179-81.
54. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatr*. 2011;57(6):451-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/tropj/fmr020>.
55. Hanafusa S, Chanyasanh C, Sujjarat D, Khuankhunsathid I, Yaguchi A, Suzuki T. Clinical features and differences between child and adult dengue infections in Rayong Province, Southeast Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39(2):252-9.
56. Harris E, Videz E, Pérez L, Sandoval E, Téllez Y, Pérez ML, et al. Clinical, Epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;63(1-2):5-11.
57. Hoffmeister B, Suttorp N, Zolter T. The revised dengue fever classification in German travelers: clinical manifestations and indicators for severe disease. *Infection*. 2015;43(1):21-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0688-z>.
58. Honszawek S, Kongzawelert P, Pothacharoen P, Khongkhatthanayothin A, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Increased Levels of Serum Hyaluronan in Patients with Dengue Infection. *J Infect*. 2007;54(3):225-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.06.002>.
59. Hoti SL, Soundravally R, Rajendran G, Das LK, Ravi R, Das PK. Dengue and dengue haemorrhagic fever outbreak in Pondicherry, South India, during 2003-2004: emergence of DENV-3. *Dengue Bull*. 2006;30:42-50.
60. Huang HS, Hsu CC, Ye JC, Su SB, Huang CC, Lin HJ. Predicting the mortality in geriatric patients with dengue fever. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e7878. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007878>.
61. Huy NT, Thao NTH, Ha TTN, Lan NTP, Nga PTT, Thuy TT, et al. Development of clinical decision rules to predict recurrent shock in dengue. *Crit Care*. 2013;17(6):R280. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc13135>.
62. Itha S, Kashyap R, Krishnani N, SaraswatVA, Choudhuri G, Aggarwal R. Profile of liver involvement in dengue virus infection. *Natl Med J India*. 2005;18(3):127-30.
63. Izquierdo-Estévez A, Martínez-Torres E. Utilidad de la identificación de los signos de alarma en niños y adolescentes con dengue. *Revista Cubana de Pediatría*. 2019;91(2):e644.
64. Jain S, Mittal A, Sharma SK, Upadhyay AD, Pandey RM, Sinha S, et al. Predictors of dengue-related mortality and disease severity in a tertiary care center in North India. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(2):ofx056. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx056>.
65. Jayaratne SD, Arukorale V, Gomes L, Chang T, Wijesinghe T, Fernando S, et al. Evaluation of the WHO revised criteria for classification of clinical disease severity in acute adult dengue infection. *BMC Res Notes*. 2012;5:645. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-645>.
66. Jayashree K, Manasa GC, Pallavi P, Manjunath GV. Evaluation of platelets as predictive parameters in dengue fever. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2011;27(3):127-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12288-011-0075-1>.
67. Junia J, Garna H, Setiabudi D. Clinical risk factors for dengue shock syndrome in children. *Paediatr Indones*. 2007;47:7-11.
68. Kalayanaraj S. Dengue classification: current WHO vs. the newly suggested classification for better clinical application? *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2011;94(Suppl.3):S74-84.
69. Kalayanaraj S, Chanstrirongwong V, Nimmannitya S. Dengue patients at the Children's Hospital, Bangkok: 1995-1999 review. *Dengue Bull*. 2002;26:33-43.
70. Kalayanaraj S, Chanstrirongwong V, Nimmannitya S. Is Dengue severity related to nutritional status? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(2):378-84.

71. Kalayanarooj S, Nimmanitya S, Suntayakorn S, Vaughn DW, Nisalak A, Green S, et al. Can doctors make an accurate diagnosis of dengue infections at an early stage? *Dengue Bull.* 1999;23:1-9.
72. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmanitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasat N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 1997;176(2):313-21.
73. Kan EF, Rampengan TH. Factors associated with shock in children with dengue hemorrhagic fever. *Paediatr Indones.* 2004;44(9-10):171-5.
74. Karoli R, Fatima J, Siddiqi Z, Kazmi KI, Sultana AR. Clinical profile of dengue infection at a teaching hospital in north India. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(7):551-4.
75. Karunakaran A, Iyias WM, Sheen SF, Jose NK, Nujum ZT. Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India. *J Infect Public Health.* 2014;7(2):114-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.09.006>.
76. Khan E, Khat M, Khan N, Nasir A, Ayub S, Hasan R. Demographic and clinical features of dengue fever in Pakistan from 2003-2007: a retrospective cross-sectional study. *PLoS One.* 2010;5(9):e12505. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012505>.
77. Khai Tan VP, Ngim CF, Lee EZ, Ramadas A, Pong LY, Ng JJ, et al. The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200698. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200698>.
78. Khongphattthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachokchaiwattana P, La-Orkhun V, Khumtonvong A, Boonlarpaveecheke C, Pancharoen C. Myocardial depression in dengue hemorrhagic fever: prevalence and clinical description. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(6):524-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/O1.PCC.0000288672.77782.D4>.
79. Khongphattthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachokchaiwattana P, Satupun P, Thongchaiprasit K, Poovorawan Y, Thisyakorn C. Hepatosplanchnic circulatory dysfunction in acute hepatic infection: the case of dengue hemorrhagic fever. *Shock (Augusta, GA).* 2005;24(5):407-11.
80. Kittigul L, Suankeow K, Sujjarat D, Yoksan S. Dengue hemorrhagic fever: knowledge, attitude and practice in Ang Thong Province, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34(2):385-92.
81. Koraka P, Lim YP, Shin MD, Setiati TE, Mairuhu AT, van Gorp EC, et al. Plasma levels of inter-alpha inhibitor proteins in children with acute dengue virus infection. *PLoS One.* 2010;5(4):e9967. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009967>.
82. Koraka P, Murgue B, Deparis X, van Gorp EC, Setiati TE, Osterhaus AD, et al. Elevation of soluble VCAM-1 plasma levels in children with acute dengue virus infection of varying severity. *J Med Virol.* 2004;72(3):445-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.20007>.
83. Krishnamoorthy S, Bhatt AN, Mathew CT, Ittyachen AM. Hepatitis and thrombocytopenia: markers of dengue mortality. *Trop Doct.* 2017;47(2):136-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0049675517691878>.
84. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peot RA, Rothwell SW, Reid TJ, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(6):840-7.
85. Kumar SSS, Kanna S, Palanidavan S. Assessment of proteinuria for early diagnosis and risk prediction of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome in dengue infections. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2017;8(1):B440-3. Disponible en: <https://doi.org/10.22376/ijpbs.2017.8.1.b440-443>.
86. Kurane I, Innis BL, Nimmanitya S, Nisalak A, Meager A, Ennis FA. High levels of interferon alpha in the sera of children with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;48(2):222-9.
87. Kurane I, Innis BL, Nimmanitya S, Nisalak A, Meager A, Ennis FA. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):651-5.
88. Laksono IS, Widayati MMT, Prawirohartono EP. Association between nutritional status and severity of dengue in children in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. *Trop Med Int Health.* 2011;16(Suppl 1):235-6.
89. Lam PK, Tam DTH, Dung NM, Tien NTH, Kieu NTT, Simmons C, et al. A prognostic model for development of profound shock among children presenting with dengue shock syndrome. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126134. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126134>.
90. Lam PK, Ngoc TV, Thuy TTT, Van NTH, Thuy TTN, Tam DTH, et al. The value of daily platelet counts for predicting dengue shock syndrome: results from a prospective observational study of 2301 Vietnamese children with dengue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(4):e0005498. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005498>.
91. Lee IK, Huang CH, Huang WC, Chen YC, Tsai CY, Chang K, et al. Prognostic factors in adult patients with dengue: developing risk scoring models and emphasizing factors associated with death <= 7 days after illness onset and <= 3 days after presentation. *Journal of Clinical Medicine.* 2018;7(11):396. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm7110396>.
92. Lee IK, Liu JW, Chen YH, Chen YC, Tsai CY, Huang SY, et al. Development of a simple clinical risk score for early prediction of severe dengue in adult patients. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154772. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154772>.
93. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu FL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of Southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39(2):121-9.
94. Lee VJ, Lye DCB, Sun Y, Fernandez G, Ong A, Leo YS. Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults. *Journal of Clinical Virology.* 2008;42(1):34-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.12.017>.
95. Lee VJ, Lye DC, Sun Y, Leo YS. Decision tree algorithm in deciding hospitalization for adult patients with dengue haemorrhagic fever in Singapore. *Trop Med Int Health.* 2009;14(9):1154-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02337.x>.
96. Lee YR, Hung NT, Liu CC, Huang K, Lei HY, Lin YS, et al. Correlation of IFN-inducible protein 10 levels in sera with disease severity and clinical outcome of the dengue patients. *Am J Infect Dis.* 2008;4(1):18-21. Disponible en: <https://doi.org/10.3846/ajidsp.2008.18.21>.
97. Lee YR, Liu MT, Lei HY, Liu CC, Wu JM, Tung YC, et al. MCP-1, a highly expressed chemokine in dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome patients, may cause permeability change, possibly through reduced tight junctions of vascular endothelium cells. *J Gen Virol.* 2006;87(Pt.12):3623-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/vir.0.82093-0>.
98. Leo YS, Gan VC, Ng EL, Hao Y, Ng LC, Pok KY, et al. Utility of warning signs in guiding admission and predicting severe disease in adult dengue. *BMC Infect Dis.* 2013;13:498. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2336-13-498>.
99. Liew SM, Khoo EM, Ho BK, Lee YK, Omar M, Ayadurai V, et al. Dengue in Malaysia: factors associated with dengue mortality from a national registry. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157631. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157631>.
100. Limonta D, Torrentes-Carvalho A, Marinho CF, de Azevedo EL, de Souza LJ, Motta-Castro AR, et al. Apoptotic mediators in patients with severe and non-severe dengue from Brazil. *J Med Virol.* 2014;86(8):1437-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.23832>.

101. Loke P, Hammond SN, Leung JM, Kim CC, Batra S, Rocha C, et al. Gene expression patterns of dengue virus-infected children from Nicaragua reveal a distinct signature of increased metabolism. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(6):e710. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000710>.
102. Long HT, Hibberd ML, Hien TT, Dung NM, van Ngoc T, Farrar J, et al. Patterns of gene transcript abundance in the blood of children with severe or uncomplicated dengue highlight differences in disease evolution and host response to dengue virus infection. *J Infect Dis*. 2009;199(4):537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/596507>.
103. Lovera D, Martínez-de Cuéllar C, Araya S, Amarilla S, González N, Aguiar C, et al. Clinical characteristics and risk factors of dengue shock syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1294-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001308>.
104. Low JG, Ong A, Tan LK, Chatterji S, Chow A, Lim WY, et al. The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1191. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001191>.
105. Lugo S, Morilla L, Bejarano O, Basualdo W, Pavlicich V. En dengue con signos de alarma ¿podemos predecir evolución a grave desde la emergencia? *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2015;54(1):25-32.
106. Lugo S, Pavlicich V. Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(4):326-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/r.chipe.2016.05.006>.
107. Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr*. 2002;140(5):629-31.
108. Macedo GA, Gonin ML, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, Brasil P. Sensitivity and specificity of the World Health Organization dengue classification schemes for severe dengue assessment in children in Rio de Janeiro. *PLoS One*. 2014;9(4):e96314. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096314>.
109. Machado CR, Machado ES, Denis RR, Azevedo M, Campos DP, de Oliveira RB, et al. Is pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro Surveillance Information System. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2217. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002217>.
110. Malruhu AT, Peri G, Seitani TE, Hack CE, Koraka P, Soemantra A, et al. Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. *J Med Virol*. 2005;78(4):547-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1092/jmv.200397>.
111. Malavige GN, Velathanthiri VGNS, Wijewickrama ES, Fernando S, Jayaratne SD, Aaskov J, et al. Patterns of disease among adults hospitalized with dengue infections. *QJM*. 2006;99(5):299-305. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl039>.
112. Malavige GN, Ranarunga PK, Velathanthiri VGNS, Fernando S, Karunatilaka DH, Aaskov J, et al. Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. *Arch Dis Child*. 2006;91(5):396-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.085191>.
113. Malavige GN, Rostron T, Rohanachandra LT, Jayaratne SD, Fernando N, De Silva AD, et al. HLA class I and class II associations in dengue viral infections in a Sri Lankan population. *PLoS One*. 2011;6(6):e20581. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020581>.
114. Mallhi TH, Khan AH, Sarriff A, Adnan AS, Khan YH. Determinants of mortality and prolonged hospital stay among dengue patients attending tertiary care hospital: a cross-sectional retrospective analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016805. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016805>.
115. Marón GM, Clará AW, Diddle JW, Pleitès EB, Miller L, Macdonald G, et al. Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(2):324-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0365>.
116. Mayxay M, Phetsouvanh R, Moore CE, Chansavath V, Vongsouvanh M, Sisouphone S, et al. Predictive diagnostic value of the tourniquet test for the diagnosis of dengue infection in adults: accuracy of the tourniquet test for the diagnosis of dengue. *Trop Med Int Health*. 2011;16(1):127-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02641.x>.
117. Md-Sani SS, Md-Noor J, Han WH, Gan SP, Rani NS, Tan HL, et al. Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):232. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3141-6>.
118. Mena-Lora AJ, Fernández J, Morales A, Soto Y, Ferts-Iglesiás J, Brito MO. Disease severity and mortality caused by dengue in a Dominican pediatric population. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(1):169-72. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0440>.
119. Menon V, Jellitt J, Umadewi P, Jayaprasad R. Clinical features and likely predictors of severity and fatality in dengue patients admitted to a tertiary care hospital in India. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45(Suppl.1):183. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.428>.
120. Mercado ES, Espino FE, Perez ML, Bilar JM, Bajaro JD, Huy NT, et al. HLA-A*33:01 as protective allele for severe dengue in a population of Filipino children. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115619. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115619>.
121. Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2277. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002277>.
122. Mohan B, Patwari AK, Anand VK. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr*. 2000;46(1):40-3.
123. Myo-Khin, Soe-Thein, Thein-Thein-Myint, Than-Nu-Swe, Tin-Tin-Saw, Muya-Than. Serum cortisol levels in children with dengue haemorrhagic fever. *J Trop Pediatr*. 1995;41(5):295-7.
124. Nanjundappa RC. Predicting the severity of dengue fever in children based on ultrasound, peripheral venous lactate and proteinuria. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(6):111-2.
125. Narayanan M, Aravind MA, Ambikapathy P, Prema R, Jeyapaul MP. Dengue fever - Clinical and laboratory parameters associated with complications. *Dengue Bull*. 2003;27:108-15.
126. Narayanan M, Aravind MA, Thilothammal N, Prema R, Sargunam CSR, Ramamurthy N. Dengue Fever epidemic in Chennai - a study of clinical profile and outcome. *Indian Pediatr*. 2002;39(11):1027-33.
127. Nawaz A, Ahmed A, Alvi A, Chaudhry A, Butt A. Can liver function tests be used as an early marker to assess the severity of dengue fever? A study of prognostic markers of dengue fever. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(Suppl.2):S125. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.336.5>.
128. Nelson ER, Chulajata R. Danger signs in Thai hemorrhagic fever (dengue). *J Pediatr*. 1965;67:463-70.
129. Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VC, Nguyen TH, Ha MT, Ta VT, et al. An evidence-based algorithm for early prognosis of severe dengue in the outpatient setting. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):656-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw863>.
130. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Research in Virology*. 1997;148(4):273-7.
131. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis*. 2004;189(2):221-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/380762>.
132. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(4):370-4.

133. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, et al. Volume replacement in infants with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(4):684-91.
134. Nguyen TP, Kikuchi M, Vu TQ, Do QH, Tran TT, Vo DT, et al. Protective and enhancing HLA alleles, HLA-DRB1*0901 and HLA-A*24, for severe forms of dengue virus infection, dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(10):e304. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000304>.
135. Noecker CA, Amaya-Larios IY, Galeana-Hernández M, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega RA. Contrasting associations of polymorphisms in FcRIIIa and DC-SIGN with the clinical presentation of dengue infection in a Mexican population. *Acta Trop*. 2014;138:15-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.05.021>.
136. Norrijah Q, Khamisah AN, Kamarul A, Paeds M, Mangalam S. Repeated tourniquet testing as a diagnostic tool in dengue infection. *Med J Malaysia*. 2006;61(1):22-7.
137. Ooi ET, Ganesanathan S, Anil R, Kwok FY, Sinniah M. Gastrointestinal manifestations of dengue infection in adults. *Med J Malaysia*. 2008;63(5):401-5.
138. Pang J, Thein TL, Leo YS, Lye DC. Early clinical and laboratory risk factors of intensive care unit requirement during 2004-2008 dengue epidemics in Singapore: a matched case-control study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:649. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0649-2>.
139. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1641. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001641>.
140. Pang J, Hsu JP, Yeo TW, Leo YS, Lye DC. Diabetes, cardiac disorders and asthma as risk factors for severe organ involvement among adult dengue patients: a matched case-control study. *Scientific Reports*. 2017;7:39872. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep39872>.
141. Patel ML, Himanshu D, Chaudhary SC, Atam V, Sachan R, Misra R, et al. Clinical characteristic and risk factors of acute kidney injury among dengue viral infections in adults: a retrospective analysis. *Indian Journal of Nephrology*. 2019;29(1):15-21. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_437_17.
142. Pathogenetic mechanisms in dengue haemorrhagic fever: Report of an International Collaborative Study. *Bull World Health Organ*. 1973;48(1):117-33.
143. Pereira MS, Kudru CU, Nair S, Thunga G, Kunhikatta V, Guddattu V. Factors associated with severity of illness in patients with dengue fever in a tertiary care hospital in southern India. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(3):272-6. Disponible en: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i3.2496>.
144. Pérez-Padilla J, Torres-Velázquez B, Sharp TM, Rivera A, Gonzalez E, Torres JP, et al. Early clinical indicators of developing severe dengue identified from a prospective acute febrile illness study in Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(5):428. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.abstract2016>.
145. Pham TB, Nguyen TH, Vu TQ, Nguyen TL, Malvy D. Predictive Factors of Dengue Shock Syndrome at the Children Hospital No. 1, Ho Chi Minh City, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot*. 2007;100(1):43-7.
146. Phuong CXT, Ngo TN, Willis BA, Kneen R, Ha NTT, Mai TTT, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health*. 2002;7(2):125-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00841.x>.
147. Pichanarong N, Mongkalagoon N, Kalayanaroj S, Chaveepojnkamjorn W. Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37(2):283-8.
148. Pone SM, Hökerberg YHM, de Oliveira RVC, Daumas RP, Pone TM, et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *J Pediatr*. 2016;92(5):464-71.
149. Pongpan S, Wistwong A, Tawichasri C, Patumanond J. Prognostic indicators for dengue infection severity. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.4021/ijcp73w>.
150. Pothapregada S, Kullu P, Kamalakannan B, Thulasingham M. Is ultrasound a useful tool to predict severe dengue infection? *Indian J Pediatr*. 2016;83(6):500-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-015-2013-y>.
151. Pothapregada S, Sivapurapu V, Kamalakannan B, Thulasingham M. Validity and usefulness of revised WHO guidelines in children with dengue fever. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;12(5):S01-5. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/32021.11528>.
152. Pozo-Aguliar JO, Monroy-Martínez V, Díaz D, Barrios-Palacios J, Ramos C, Ulloa-García A, et al. Evaluation of host and viral factors associated with severe dengue based on the 2009 WHO Classification. *Parasit Vectors*. 2014;7:590. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0590-7>.
153. Prasad D, Kumar C, Jain A, Kumar R. Accuracy and applicability of the revised WHO classification (2009) of dengue in children seen at a tertiary healthcare facility in northern India. *Infection*. 2013;41(4):775-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s1501-013-0405-3>.
154. Priyadarshini D, Gadta RR, Tripathy A, Gurukumar KR, Bhagat A, Patwardhan S, et al. Clinical findings and pro-inflammatory cytokines in dengue patients in Western India: a facility-based study. *PLoS One*. 2010;5(1):e8709. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008709>.
155. Putra Y, Arhana BNP, Safitri I, Widiana R. Serum transaminase levels and dengue shock syndrome in children. *Paediatr Indones*. 2014;54(3):181. Disponible en: <https://doi.org/10.14238/pisa.3.2014.181-5>.
156. Rajendiran S, Lakshmanappa HS, Zachariah B, Nambiar S. Destatylation of plasma proteins in severe dengue infection: possible role of oxidative stress. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(3):372-7.
157. Rathakrishnan A, Klekamp B, Wang SM, Komarasamy TV, Natkunam SK, Sathar J, et al. Clinical and immunological markers of dengue progression in a study cohort from a hyperendemic area in Malaysia. *PLoS One*. 2014;9(3):e92021. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092021>.
158. Riaz MM, Mumtaz K, Khan MS, Patel J, Tariq M, Hital H, et al. Outbreak of dengue fever in Karachi 2006: a clinical perspective. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(6):339-44.
159. Rodrigues RS, Brum AL, Paes MV, Póvoa TF, Bastião-de-Oliveira CA, Marchiori E, et al. Lung in dengue: computed tomography findings. *PLoS One*. 2014;9(5):e96313. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096313>.
160. Rojas EM, Villar LA, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gómez AM, et al. Prognostic clinical indicators for fatal dengue in two endemic areas of Colombia: a hospital-based case control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(5):533-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.abstract2016>.
161. Rojas EM, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gómez AM, Pallares C, et al. Clinical indicators of fatal dengue in two endemic areas of Colombia: a hospital-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(2):411-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0323>.
162. Rongrungruang Y, Leelarasamee A. Characteristics and outcomes of adult patients with symptomatic dengue virus infections. *Journal of Infectious Diseases and Antimicrobial Agents*. 2001;18:19-23.
163. Saha AK, Maitra S, Hazra SC. Spectrum of hepatic dysfunction in 2012 dengue epidemic in Kolkata, West Bengal. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32(6):400-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12654-013-0382-6>.

164. Santos GBG. Fatores associados à ocorrência de casos graves de dengue: análise dos anos epidêmicos de 2007-2008 no Rio de Janeiro (tese). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2012.
165. Sathuphan P, Khongphattanyothin A, Srisai J, Srikaew K, Poovorawan Y. The role of vascular endothelial growth factor leading to vascular leakage in children with dengue virus infection. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2007;27(3):179-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1179/146532807X220280>.
166. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol*. 1998;28(1):1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s002470050281>.
167. Shah GS, Islam S, Das BK. Clinical and laboratory profile of dengue infection in children. *Kathmandu Univ Med J*. 2006;4(1):40-3.
168. Shah I, Deshpande GC, Tardeja PN. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr*. 2004;50(5):301-5.
169. Shah I, Katira B. Clinical and laboratory abnormalities due to dengue in hospitalized children in Mumbai in 2004. *Dengue Bull*. 2005;29:90-6.
170. Shams N, Amjad S, Yousaf N, Ahmed W, Seetani N, Qaisar N, et al. Predictors of severity of dengue fever in tertiary care hospitals. *Journal of the Liaquat University of Medical and Health Sciences*. 2016;15(4):168-73. Disponible en: <https://doi.org/10.22442/luumhs.161540487>.
171. Shrivastava S, Anandnathan K, Balasubramanian S, Datta M, Amalraj E. Predictors of spontaneous bleeding in dengue. *Indian J Pediatr*. 2004;71(1):33-6.
172. Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Jitwariyavej V, Chokeyindachai W, Pengsaa K, et al. Dengue infection in children in Ratchaburi, Thailand: a cohort study. II. Clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1520. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001520>.
173. Soundravally R, Hoti SL. Significance of transporter associated with antigen processing 2 (TAP2) gene polymorphisms in susceptibility to dengue viral infection. *J Clin Immunol*. 2008a;28(3):256-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9154-3>.
174. Sreenivasan P, Geetha S, Sasikala K. Development of a prognostic prediction model to determine severe dengue in children. *Indian J Pediatr*. 2018;85(6):433-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2591-y>.
175. Srichaikul T, Nimmannitya S, Sripaisarn T, Kamolilpa M, Puigate C. Platelet function during the acute phase of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1989;20(1):19-25.
176. Srivastava VK, Suri S, Bhasin A, Srivastava L, Bharadwaj M. An epidemic of dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in Delhi: a clinical study. *Annals of Tropical Paediatrics*. 1990;10(4):329-34.
177. Suárez-Ogñio L, Arrasco J, Casapla M, Sihuíncha M, Avila J, Soto G, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos, 2010-2011. *Revista Peruana de Epidemiología*. 2011;15(1). Disponible en: rpe.epidperu.net/rpe_ediciones/2011/V15_N01/3AO_Vol15_No1_2011_Dengue_Iquitos.pdf.
178. Sumarmo, Wuryadi S, Gubler DJ. Clinical observations on hospitalized patients with virologically confirmed dengue hemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia 1975-1983. *Paediatr Indones*. 1986;26(7-8):137-51.
179. Supachokchaiwattana P, Arj-ong S, Sirichonkolthong B, Lertsapcharoen P, Khongphattanyothin A, La-orkhun V. Reversible impairment of global cardiac function during toxic stage of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *Thai Heart Journal*. 2007;20(1):180-7.
180. Tamayo-Escobar OE, García-Olivera TM, Escobar-Yéndez NV, González-Rubio D, Castro-Peraza O. Signos de alarma en pacientes cubanos con dengue según nueva clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud. *Medisan*. 2018;22(8):707-19.
181. Tambimantanam J, Hussin N, Cheah WK, Ng KS, Muninathan P. Proposal of a clinical decision tree algorithm using factors associated with severe dengue infection. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161696. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161696>.
182. Tan J, Khalil MA, Awan S, Rangasami M. Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection—experience from Aga Khan University Hospital Pakistan. *BMC Res Notes*. 2014;7:473. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-473>.
183. Tanner L, Schreiber M, Low JGH, Ong A, Tolifvenstam T, Lai YL, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(3):e196. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000196>.
184. Tantracheewathorn T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2007;90(2):272-7.
185. Tatura SNN, Daud D, Yusuf I, Wahyuni S, Bernadus JB. Association between Interleukin-B and severity of dengue shock syndrome in children. *paediatr Indones*. 2016;56(2):79. Disponible en: <https://doi.org/10.14238/pid56.2.2016.79-83>.
186. Tempersertrudee S, Thanachartwet V, Desakorn V, Keatklaj J, Chantraritha W, Kieritburanakul S. A multicenter study of clinical presentations and predictive factors for severe manifestation of dengue in adults. *Jpn J Infect Dis*. 2018;71(3):239-43. Disponible en: <https://doi.org/10.7883/joken.jid.2017.457>.
187. Thanachartwet V, Desakorn V, Sahassananda D, Jittimitrathap A, Oer-areemitr N, Osothsomboon S, et al. Serum procalcitonin and peripheral venous lactate for predicting dengue shock and/or organ failure: a prospective observational study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004961. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004961>.
188. Thanachartwet V, Oer-areemitr N, Chamnanchanunt S, Sahassananda D, Jittimitrathap A, Suwannakudt P, et al. Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:420. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1150-2>.
189. The TD, Thu TLT, Minh DN, Tran Van N., Tinh H., Van NT, Vinh CNV., Wolbers M, et al. Clinical features of dengue in a large Vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1679. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001679>.
190. Thein S, Aaskov J, Myint TT, Shwe TN, Saw TT, Zaw A. Changes in levels of anti-dengue virus IgG subclasses in patients with disease of varying severity. *J Med Virol*. 1993;40(2):102-6.
191. Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(5):566-72.
192. Thein TL, Gan VC, Lye DC, Yung CF, Leo YS. Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002023>.
193. Thomas L, Moravie V, Besnier F, Valentino R, Kaldomar S, Coquet LV, et al. Clinical presentation of dengue among patients admitted to the adult emergency department of a tertiary care hospital in Martinique: implications for triage, management, and reporting. *Ann Emerg Med*. 2012;59(1):42-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.08.010>.
194. Torres JR, Torres-Viera JM, García H, Silva JR, Baddour Y, Bajares A, et al. Prognostic factors of clinical outcome in non-paediatric patients with dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Dengue Bull*. 2004;28:68-74.
195. Trairatvorakul P, Chongsrisawat V, Ngamvasinont D, Asawarachun D, Nantsook J, Poovorawan Y. Serum nitric oxide in children with dengue infection. *Astan Pac J Allergy Immunol*. 2005;23(2-3):115-9.

196. Trung DT, Thao le TT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PT, et al. Liver Involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):774-80. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0090>.
197. Tukasan C, Furlan NB, Estofotele CF, Nogueira ML, da Silva NS. Evaluation of the importance of fever with respect to dengue prognosis according to the 2009 WHO classification: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2128-4>.
198. Uehara PM, da Cunha RV, Pereira GR, de Oliveira PA. [Liver Involvement in patients with dengue hemorrhagic fever: a rare phenomenon?]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;39(6):544-7.
199. van de Weg CA, Pannuti CS, de Araújo ES, van den Ham HJ, Andeweg AC, Boas LS, et al. Microbial translocation is associated with extensive immune activation in dengue virus infected patients with severe disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5):e2236. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002236>.
200. van de Weg CA, van den Ham HJ, Bijl MA, Anfasa F, Zaaraoui-Boutahar F, Dewi BE, et al. Time since onset of disease and individual clinical markers associate with transcriptional changes in uncomplicated dengue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003522. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003522>.
201. van deWeg CA, van Gorp EC, Supriatna M, Soemantri A, Osterhaus AD, Martina BE. Evaluation of the 2009 WHO dengue case classification in an Indonesian pediatric cohort. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(1):166-70. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0491>.
202. Vasanwala FF, Thein TL, Leo YS, Gan VC, Hao Y, Lee LK, et al. Predictive value of proteinuria in adult dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(2):e2712. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002712>.
203. Vicente CR, Lauer JC, Santos BS, Cobe VM, Cerutti-Junior C. Factors related to severe dengue during an epidemic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil, 2011. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(5):629-32.
204. Villar-Centeno LÁ, Lozano-Parra A, Salgado-García D, Herrán ÓF. Alteraciones bioquímicas como marcadores predictores de gravedad en pacientes con fiebre por dengue. *Biomedica.* 2013;33(Supl.1):63-9.
205. Wakimoto MD. Fatores associados ao dengue grave em crianças: estudo caso-controlado em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro (tese). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2011.
206. 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.
207. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Silkamak H, Gjonup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis.* 2007;195(8):1081-3; PMID: 17357041. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357041. 195(8):1089-96.
208. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health.* 2004;9(9):1022-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01295.x>.
209. Widagdo. Blood zinc levels and clinical severity of dengue hemorrhagic fever in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008;39(4):610-6.
210. Widiyati MMT, Laksanawati IS, Prawirohartono EP. Obesity as a risk factor for dengue shock syndrome in children. *Paediatr Indones.* 2013;53(4):187. Disponible en: <https://doi.org/10.14238/p153.4.2013.187-92>.
211. Willis B, Tran VN, Nguyen TH, Truong TT, Tran TN, Nguyen MD, et al. Hemostatic changes in Vietnamese children with mild dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(4):638-44. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.08-0008>.
212. Wong JGX, Thein TL, Leo YS, Pang J, Lye DC. Identifying adult dengue patients at low risk for clinically significant bleeding. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148579. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148579>.
213. Yeh CY, Chen PL, Chuang KT, Shu YC, Chien YW, Perng GC, et al. Symptoms associated with adverse dengue fever prognoses at the time of reporting in the 2015 dengue outbreak in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(12):e0006091. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006091>.

Pregunta 4.

Hidratación intensa por vía oral comparada con el manejo habitual de los pacientes con arbovirosis

Población: pacientes con arbovirosis

Intervención: hidratación intensa por vía oral

Comparación: manejo habitual

Resultado Número de participantes (estudios)	Efecto relativo OR (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Conclusiones
		Riesgo sin la intervención	Riesgo con la intervención	Diferencia		
Hospitalización evaluada por el impacto de una estrategia para aumentar y registrar la ingestión oral de líquidos en pacientes con fiebre (≥3 días y trombocitopenia) con seguimiento de 2 meses Número de participantes: 143 (1 ensayo clínico) ^a	0,52 (0,19-1,41)	17,6%	10,0% (3,9-23,2)	-7,6% (-13,7-5,6)	BAJA ⊗⊗○○ ^{ab}	El aumento de la ingestión de líquidos por vía oral podría reducir la hospitalización de los pacientes con arbovirosis.
Hospitalización evaluada por el consumo de más de 5 vasos de agua de los pacientes con dengue sin choque (fiebre por dengue o dengue hemorrágico) Número de participantes: 992 (1 estudio observacional) ^b	0,19 (0,11-0,35)	17,6%	3,9% (2,3-7)	-13,7% (-15,3--10,6)	BAJA ⊗⊗○○	El aumento en la ingestión de líquidos por vía oral podría reducir la hospitalización de los pacientes con arbovirosis.
Necesidad de la hidratación parenteral evaluada por el impacto de una estrategia para aumentar y registrar la ingestión oral de líquidos en pacientes con fiebre de 3 días o más y trombocitopenia con seguimiento de 2 meses Número de participantes: 143 (1 ensayo clínico aleatorizado) ^a	0,53 (0,21-1,29)	20,0%	11,7% (5-24,4)	-8,3% (-15-4,4)	BAJA ⊗⊗○○ ^{ab}	El aumento en la ingestión de líquidos por vía oral podría reducir la cantidad de pacientes que requieren hidratación parenteral.
Evolución clínica evaluada por la comparación entre la hidratación por vía oral y la parenteral en pacientes con dengue sin choque (fiebre hemorrágica por dengue grado I-II) Número de participantes: 49 (1 estudio observacional) ^b	No se observó ninguna diferencia significativa entre las variables clínicas o de laboratorio de los pacientes tratados con la hidratación oral o la parenteral. El número de días de hospitalización fue significativamente menor en los pacientes tratados con la hidratación parenteral (5,3 frente a 7,4; p = 0,007).			MUY BAJA ⊗○○○ ^{cd}	El efecto de la hidratación por vía oral en comparación con la parenteral es incierto.	
Evolución clínica evaluada por la comparación entre la solución isotónica y el agua por vía oral, además de la hidratación parenteral, en pacientes con dengue no grave Número de participantes: 24 (1 ensayo clínico aleatorizado) ^a	No se observaron diferencias importantes en los desenlaces clínicamente relevantes, como la muerte o el desarrollo de choque. El grupo de intervención presentó menos náuseas y vómitos, y mayor incidencia de distensión abdominal.			MUY BAJA ⊗○○○ ^{cd}	El efecto de las soluciones isotónicas en comparación con el del agua es incierto.	

Notas

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.

- ^a La ausencia de ciegos, la pérdida significativa de información o ambas.
- ^b El IC 95% incluye ausencia de beneficios.
- ^c Estimaciones no ajustadas.
- ^d El tamaño óptimo de muestra no se alcanzó.
- ^e Todos los pacientes fueron tratados con hidratación parenteral. En el caso de aquellos que no la recibieron, el efecto de la intervención podría ser significativamente distinto.

Fuentes

1. Nasir NH, Mohamad M, Lum LCS, Ng CJ. Effectiveness of a fluid chart in outpatient management of suspected dengue fever: A pilot study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0183544. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183544>. eCollection 2017.
2. Harris E, Pérez L, Phares CR, Pérez M de los A, Idiaquez W, Rocha J, et al. Fluid Intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(8):1003-6. Disponible en: https://doi.org/10.3201/e0908_020456.
3. Lee IK, Lee WH, Yang KD, Liu JW. Comparison of the effects of oral hydration and intravenous fluid replacement in adult patients with non-shock dengue hemorrhagic fever in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(8):541-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.05.003>.
4. Nainngolan L, Bardosono S, Iyas EI. The tolerability and efficacy of oral isotonic solution versus plain water in dengue patients: a randomized clinical trial. *Indian J Community Med*. 2018;43(1):29-33. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_377_16.

Pregunta 5.

Hidratación parenteral de los pacientes con dengue y signos de alarma comparada con aquellos sin hidratación parenteral**Población:** pacientes con dengue y con signos de alarma**Intervención:** hidratación parenteral**Comparación:** sin hidratación parenteral

Resultado Número de participantes (estudios)	Impacto	Certeza
Muerte Número de participantes: 31 594 (2 estudios observacionales) ^{a,2}	De los 2594 pacientes incluidos en uno de los estudios evaluados, 482 recibieron hidratación parenteral. Ningún paciente falleció. Otro estudio señaló que la implementación de las unidades de hidratación en el campo se asoció a una reducción de la mortalidad por dengue. En conclusión, la implementación de un esquema para el manejo del dengue en el que los pacientes con, al menos, un signo de alarma, reciben hidratación parenteral, podría ser eficaz para reducir la mortalidad por dengue.	MUY BAJA ⊕○○○ ^a
Choque Número de participantes: 32 294 (3 estudios observacionales) ^{a,3}	El riesgo observado de la evolución a dengue grave de los pacientes con, al menos, un signo de alarma fue de 9%. En dos cohortes en las que se implementó un esquema de hidratación parenteral de los pacientes con, al menos, un signo de alarma, se informó una incidencia de choque de 2% a 5%. En conclusión, la hidratación parenteral de los pacientes con, al menos, un signo de alarma podría reducir el riesgo de choque.	MUY BAJA ⊕○○○ ^a
Sobrecarga hídrosalina Número de participantes: 1 734 (1 estudio observacional) ^a	En un estudio en que se evaluó el impacto de la hidratación intravenosa sobre el riesgo de la sobrecarga hídrosalina con dificultad respiratoria, se informó que la indicación de líquidos intravenosos se asociaba con un aumento significativo del riesgo de dificultad respiratoria por acumulación de líquidos (HR = 2,90; IC 95%: 1,37-6,12). En conclusión, la indicación de hidratación parenteral podría aumentar el riesgo de sobrecarga hídrosalina.	MUY BAJA ⊕○○○ ^a

Notas

HR: cociente de riesgos instantáneos, IC: intervalo de confianza.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE**Certeza ALTA:** estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado.**Certeza MODERADA:** tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del estimado, aunque existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.**Certeza BAJA:** nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.**Certeza MUY BAJA:** tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.^a Incluye estudios de un subgrupo sin grupo de comparación.^b La estimación no se ajustó por todos los factores pronósticos relevantes.**Fuentes**

- Borghetti D, Canetti MD, Braz W, Cortes L, Vasconcellos RC. Field hospital for fluid intake: The solution for the decreased mortality in dengue fever. *IJID* 2010;14(Suppl1):e45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.1587>.
- Marra AR, de Matos GF, Janeri RD, Machado PS, Schwartzman C, Dos Santos OF. Managing patients with dengue fever during an epidemic: the importance of a hydration tent and of a multidisciplinary approach. *BMC Res Notes*. 2011;4:335. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/1756-0500-4-335>.
- Ahmad MH, Ibrahim MI, Mohamed Z, Ismail N, Abdullah MA, Shueb RH, et al. The sensitivity, specificity and accuracy of warning signs in predicting severe dengue, the severe dengue prevalence and its associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2018. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijerph15092018>.
- Rosenberger KD, Lum L, Alexander N, Junghanss T, Willis BT, Jaentsch A, et al. Vascular leakage in dengue—clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21(3):445-53. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/tmi.12666>.

Pregunta 6.

Cristaloides comparados con coloides para el choque por dengue

Población: pacientes con choque por dengue

Intervención: cristaloides

Comparación: coloides

Resultado Número de participantes (estudios)	Efecto relativo RR (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Conclusiones
		Con cristaloides	Con coloides	Diferencia		
Muerte Número de participantes: 694 (4 ensayos clínicos aleatorizados) ^{1,2,3}	No hubo eventos en ninguno de los dos grupos.				-	-
Muerte (Indirecta) Número de participantes: 30 020 (69 ensayos clínicos aleatorizados) ⁵	Las estimaciones de efecto notificadas fueron almidón de hidróxido de etilo frente a cristaloides, RR = 0,97 (0,86-1,09) [certeza MODERADA]; dextrán frente a cristaloides, RR = 0,99 (0,88-1,11) [certeza MODERADA]; gelatinas frente a cristaloides, RR = 0,89 (0,74-1,08) [certeza BAJA]; albúmina o plasma fresco frente a cristaloides, RR = 0,98 (0,92-1,06) [certeza MODERADA]. En conclusión, la reanimación inicial con cristaloides y coloides podría asociarse a una mortalidad similar.				BAJA ⊙⊙⊙○ ^{bc}	-
Choque recurrente o resistente al tratamiento Número de participantes: 694 (4 ensayos clínicos aleatorizados)	RR = 1,06 (0,82-1,37)	25,9%	27,4% (21,2-35,4)	1,6% (-4,7-9,6)	MODERADA ⊙⊙⊙○ ^d	El riesgo de choque recurrente o resistente al tratamiento probablemente sea similar con cristaloides o coloides.
Sobrecarga de volumen Número de participantes: 605 (2 ensayos clínicos aleatorizados) ^{2,3,4}	RR = 1,01 (0,76-1,34)	26,8%	27,0% (20,3-35,9)	0,3% (-6,4-9,1)	MODERADA ⊙⊙⊙○ ^d	El riesgo de sobrecarga de volumen probablemente sea similar con cristaloides y coloides.
Reacciones a la Infusión y alérgicas Número de participantes: 655 (3 ensayos clínicos aleatorizados) ^{1,2,3,4}	RR = 0,09 (0,01-0,64)	4,1%	0,4% (0-2,6)	-3,7% (-4,1--1,5)	ALTA ⊙⊙⊙⊙ ^e	El uso de cristaloides reduce el riesgo de reacciones a la Infusión y alérgicas.
Terapia de reemplazo renal (Indirecta) Número de participantes: 11 555 (11 ensayos clínicos aleatorizados) ⁵	Las estimaciones de efecto notificadas fueron almidón de hidróxido de etilo frente a cristaloides RR = 1,30 (1,14-1,48); 24 más por 1000 (11-39 más por 1000) [certeza MODERADA]; albúmina o plasma fresco frente a cristaloides 1,11 (0,96-1,27) [certeza BAJA]. En conclusión, la reanimación con coloides podría asociarse a un mayor riesgo de necesitar terapia de reemplazo renal.				BAJA ⊙⊙⊙○ ^{bc}	-

Notas

IC: Intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza MODERADA en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.

- ^a Todos los estudios incluyeron pacientes pediátricos y la intervención fue implementada como reanimación inicial.
- ^b La mayoría de los estudios incluidos presentó limitaciones metodológicas relevantes.
- ^c La mayoría de los estudios incluidos no incluyó pacientes con dengue.
- ^d El IC 95% incluye beneficios y perjuicios significativos.
- ^e No se restó certeza de la evidencia porque, aunque el tamaño óptimo de muestra no fue alcanzado, se observó una gran magnitud de efecto y el riesgo de reacciones a la infusión con cristaloides se asume como cercano a 0%.

Fuentes

1. 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/520435>.
2. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Willis 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/318679>.
3. Willis BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong THT, Tran TNT, Le TTM, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(9):877-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044057>.
4. Prasetyo RV, Azis AL, Soegijanto S. Comparison of the efficacy and safety of hydroxyethyl starch 130/0.4 and Ringer's lactate in children with grade III dengue hemorrhagic fever. *Paediatrica Indonesiana*. 2009;49(2):97-03. Disponible en: <https://doi.org/10.14238/p1492.2009.97-103>.
5. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub7>.

Pregunta 7.

Comparación de la transfusión de hemoderivados (plasma rico en plaquetas o plasma fresco congelado) con la omisión de transfusión de hemoderivados en pacientes con arbovirosis

Población: pacientes con arbovirosis

Intervención: transfusión de hemoderivados (plasma rico en plaquetas o plasma fresco congelado)

Comparación: sin transfusión de hemoderivados (plasma rico en plaquetas o plasma fresco congelado)

Resultado Número de participantes (estudios)	Efecto relativo OR (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Conclusiones
		Riesgo sin la intervención	Riesgo con la intervención	Diferencia		
Muerte Número de participantes: 456 (2 ensayos clínicos aleatorizados) ^{1,2,3,4}	5,36 (0,25-115,00)	Bajo			MUY BAJA ⊗○○○ ^{1,2}	El efecto de la transfusión de hemoderivados (plasma rico en plaquetas) sobre la mortalidad es incierto.
		1,1% ³	5,8% (0,3-57)	4,7% (-0,9-55,9)		
Choque Número de participantes: 478 (2 ensayos clínicos aleatorizados) ^{1,2,3,4}	0,71 (0,14-3,65) ¹	Población de estudio			MUY BAJA ⊗○○○ ^{1,2}	El efecto de la transfusión de hemoderivados (plasma rico en plaquetas o plasma fresco congelado) en el choque es incierto.
		1,3%	0,9% (0,2-4,5)	-0,4% (-1,1-3,2) ¹		
		Bajo				
		5,6% ⁵	4,0% (0,8-17,8)	-1,6% (-4,8-12,2)		
		Alto				
		15,6% ⁶	11,6% (2,5-40,3)	-4,0% (-13,1-24,7)		
Sangrado mayor Número de participantes: 456 (2 ensayos clínicos aleatorizados) ^{1,2,3,4}	0,58 (0,18-1,90)	3,1%	1,8% (0,6-5,7)	-1,3% menos (-2,5-2,6)	BAJA ⊗⊗○○ ^{1,2}	La transfusión de hemoderivados (plasma rico en plaquetas) podría reducir marginalmente el riesgo de sangrado mayor.
Sangrado (observaciones) Evaluado con: sangrado clínicamente evidente Número de participantes: 788 (1 estudio observacional) ^{1,2}	1,01 (0,94-1,07)	18,2%	18,4% (17,3-19,2)	0,1% (-0,9-1)	BAJA ⊗⊗○○	La transfusión de plaquetas podría no disminuir el riesgo de sangrado.
Efectos secundarios Número de participantes: 565 (3 ensayos clínicos aleatorizados) ^{1,2,3,4,5}	8,23 (1,84-36,81) ¹	0,4%	2,8% (0,7-11,6)	2,5% (0,3-11,2) ¹	MODERADA ⊗⊗⊗○ ²	La transfusión de hemoderivados (plasma rico en plaquetas o plasma fresco congelado) probablemente aumente el riesgo de efectos adversos.

Notas

IC: Intervalo de confianza; OR: razón de momios

El riesgo en el grupo de Intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la Intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza MODERADA en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.

- ^a La intervención en todos los estudios fue la transfusión de plasma rico en plaquetas.
- ^b Los pacientes incluidos en los estudios eran adultos con dengue y trombocitopenia menor de 40 000/mm³.
- ^c Ausencia de estudios con enmascaramiento.
- ^d El IC 95% incluye beneficios y perjuicios significativos.
- ^e La intervención en uno o dos de los estudios fue la transfusión de plasma rico en plaquetas y, en el otro, la de plasma fresco congelado.
- ^f No hubo diferencias significativas entre los estudios con infusión de plasma rico en plaquetas y aquel con infusión de plasma fresco congelado.

Fuentes

1. Assir MZK, Kamran U, Ahmad HI, Bashir S, Mansoor H, Anees SB, et al. Effectiveness of platelet transfusion in dengue fever: A randomized controlled trial. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(5):362-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000354837>.
2. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. *Lancet*. 2017;389(10079):1611-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30269-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30269-6).
3. Low GKK, Ogston SA, Yong MH, Gan SC, Chee HY. Global dengue death before and after the new World Health Organization 2009 case classification: A systematic review and meta-regression analysis. *Acta Trop*. 2018;182:237-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.03.014>.
4. Sellahewa KH, Samaraweera N, Thusita KPGD, Fernando JLIN. Is fresh frozen plasma effective for thrombocytopenia in adults with dengue fever? A prospective randomised double blind controlled study. *Ceylon Med J*. 2008;53(2):36-40. Disponible en: <https://doi.org/10.4038/cmjv53i2.229>.
5. Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VC, Nguyen TH, Ha MT, Ta VT, et al. An evidence-based algorithm for early prognosis of severe dengue in the outpatient setting. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):656-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw863>.
6. Alexander N, Balmaseda-Angel C, Ivo CB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health*. 2011;16(8):936-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x>.
7. Lee TH, Wong JGX, Leo YS, Thein TL, Ng EL, Lee LK, et al. Potential harm of prophylactic platelet transfusion in adult dengue patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004576. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004576>.

Pregunta 8.

Comparación de las intervenciones para el control sintomático de arbovirosis

Población: pacientes con arbovirosis

Intervención: medicamentos para control sintomático

Comparación: medicamentos para control sintomático

Resultado Número de participantes (estudios)	Impacto	Certeza
Efectos secundarios de los AINE	<p>Efectos secundarios de los AINE en pacientes con dengue. Existe incertidumbre del impacto del uso de los AINE sobre el riesgo de sangrado en pacientes con dengue (1 estudio no aleatorizado)³ que incluyó 683 pacientes con dengue y 154 sangrados de impacto clínico no detallado, comunicó una OR ajustado de 0,86 (IC 95% 0,51-0,97). 4 estudios no aleatorizados que incluyeron 2054 pacientes con dengue y 368 sangrados sin ajuste por variables confundidoras comunican resultados discordantes, 2 señalan mayor incidencia en pacientes que recibieron AINE^{3,4} y 2, no^{4,5}. Existe incertidumbre en el impacto del uso de AINE sobre el dolor abdominal en pacientes con dengue (1 estudio no aleatorizado que incluyó 238 pacientes con dengue y 91 eventos observa incidencias similares en pacientes expuestos (36%) y no expuestos (37%) a AINE)³. Existe incertidumbre en el impacto de los AINE sobre la lesión hepática en pacientes con dengue (1 estudio no aleatorizado)³ que incluyó 977 pacientes con dengue, comunica un aumento en el riesgo de alanino-aminotransferasa (ALT) >300 U/L (OR = 2,1; IC 95%: 0,89-5) mientras que niveles de ALT >1000 U/L se observaron en 1,5% de pacientes que recibieron AINE y en ningún paciente que NO recibió AINE).</p> <p>Efectos secundarios de los AINE en general. Busse señala un aumento de riesgo de eventos gastrointestinales como náuseas y dolor abdominal en 3361 pacientes con lesión musculoesquelética aguda incluidos en 18 estudios aleatorizados (RR = 1,78; IC 95%: 1,33-2,39) en pacientes que recibían AINE, en comparación con aquellos que no los recibían⁶. En resumen: el uso de AINE en pacientes con dengue podría asociarse a molestias gastrointestinales, como náuseas y dolor abdominal, mientras que el impacto en el riesgo de sangrados y la lesión hepática es incierto. La certeza de la evidencia es MUY BAJA a BAJA, considerando principalmente los problemas metodológicos y la incoherencia³⁻⁶.</p>	MUY BAJA ⊕○○○ ³⁻⁶
Efectos secundarios del acetaminofeno	<p>Efectos secundarios del paracetamol en pacientes con dengue. Existe incertidumbre en el impacto del paracetamol sobre el riesgo de sangrado en pacientes con dengue (2 estudios aleatorizados)^{3,8} observaron en total 2 eventos de sangrado gastrointestinal y 3 sangrados menores en 104 pacientes aleatorizados a paracetamol y ningún evento en 63 pacientes aleatorizados al grupo control (placebo o metamizol), respectivamente; 1 estudio no aleatorizado que incluyó 729 pacientes con dengue y 86 eventos registra proporciones similares en pacientes que recibieron paracetamol (12%), AINE (12,5%) o metamizol (9%)³. No se identificó evidencia directa o indirecta relevante que informe el impacto del uso de paracetamol sobre el dolor abdominal. El paracetamol podría aumentar el riesgo de elevación de las transaminasas y posiblemente no aumente el riesgo de falla hepática aguda de forma significativa (1 estudio aleatorizado)³, que incluyó 125 pacientes con dengue, registró un aumento de riesgo de valores de transaminasas mayor de 3 veces el límite superior normal en comparación con placebo (HR: 3,77; IC 95%: 1,36-10,5); 1 estudio aleatorizado que incluyó 79 pacientes con dengue, indica ausencia de diferencias significativas en los valores de las transaminasas en comparación con metamizol⁸; 1 estudio no aleatorizado con ajuste por variables confundidoras que incluyó 77 pacientes con dengue y 31 eventos comunicó un aumento en el riesgo de elevación de transaminasas tres veces su valor normal (OR ajustado = 4,62; IC 95%: 1,37-13) cuando se comparan dosis de tratamiento completo mayores y menores de 8 g; 2 estudios no aleatorizados con ajuste por variables confundidoras que incluyeron 2134 pacientes con dengue y 115 eventos, indicaron un aumento en el riesgo de valores de transaminasas mayores de 10 veces su valor normal (HR ajustado = 2,6; IC 95%: 1,1-6) en comparación con no usar paracetamol en las 24 horas previas (OR ajustado = 3,4; IC 95%: 1,2-9,6) comparando dosis mayores y menores de 60 mg/kg/día respectivamente^{9,11}; 1 estudio aleatorizado que incluyó 125 pacientes con dengue y transaminasas basales con valores menores de 3 veces el límite superior normal, de los cuales 48 recibieron al menos 1 dosis de paracetamol, señaló que no hubo casos de falla hepática³; 1 estudio no aleatorizado incluyó 113 pacientes hospitalizados con dengue y transaminasas con valores superiores a 3 veces el límite superior normal que recibieron paracetamol a pesar de dicho aumento, y comunicaron que no hubo casos de falla hepática aguda¹².</p> <p>En resumen: el paracetamol podría no aumentar el riesgo de sangrados ni de falla hepática aguda en pacientes con dengue a las dosis diarias habituales (hasta 60 mg/kg o 4 g/día), si bien podría aumentar el riesgo de elevación de las transaminasas. No se dispone de información fiable para valorar el impacto de paracetamol sobre el dolor abdominal u otras molestias gastrointestinales. La certeza de la evidencia es BAJA a MUY BAJA, principalmente, por problemas metodológicos de los estudios incluidos e imprecisión^{3,8-12}.</p>	MUY BAJA ⊕○○○ ^{3,8}

Efectos secundarios del metamizol	<p>Efectos secundarios del metamizol en pacientes con dengue. Díaz-Quijano, et al., compararon la evolución de 17 pacientes con dengue tratados con metamizol dentro de los primeros 4 días de enfermedad con 93 pacientes no tratados con metamizol⁴. Los resultados informaron una tasa mayor de dengue hemorrágico (RR = 7,29; IC 95%: 1,8-29,7) y trombocitopenia acentuada (RR = 10,94; IC 95%: 1,05-114,05) en el grupo que recibió metamizol. Sin embargo, las acentuadas limitaciones metodológicas del estudio (observacional retrospectivo sin ajuste por potenciales variables de confusión) determinan que los hallazgos mencionados no sean confiables. Díaz-Quijano, et al., buscaron predictores de sangrado espontáneo en una cohorte de 890 pacientes con dengue⁵. El consumo de metamizol no se asoció con un incremento en el riesgo de sangrado espontáneo. Sin embargo, las marcadas limitaciones metodológicas del estudio (observacional sin ajuste por potenciales confundidores) determinan que los hallazgos mencionados no sean confiables. Céspedes, et al., llevaron adelante un estudio aleatorizado en el que compararon paracetamol y metamizol para el tratamiento sintomático de 79 pacientes pediátricos con dengue y con signos de alarma⁶. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de efectos adversos ni en la evolución de la enfermedad. La certeza en los mencionados resultados es BAJA por imprecisión, ya que la cantidad de pacientes y eventos incluidos resultó insuficiente para excluir la posibilidad de diferencias significativas. Rosaldo, et al., registraron la respuesta al metamizol de 50 pacientes con dengue, de los cuales 4 cumplieron criterios de fiebre hemorrágica por dengue³. Todos fueron tratados con metamizol con buena respuesta terapéutica y sin efectos colaterales de relevancia. La certeza en los resultados observados resultó BAJA por ausencia de un grupo control y el pequeño tamaño muestral. Gutierrez-Lesmes, et al., informaron una asociación entre el tratamiento con metamizol y la mortalidad en 70 pacientes pediátricos con dengue¹⁴. Sin embargo, el estudio presenta marcadas limitaciones metodológicas (ausencia de ajuste por potenciales confundidores, tamaño muestral insuficiente) que determinan que los mencionados resultados no sean confiables. Efectos secundarios de metamizol en general. Kotter, et al., en una revisión sistemática de bibliografía especializada, identificaron 79 estudios que incluyeron 3716 pacientes que recibieron metamizol por corto plazo¹⁵. Los resultados muestran que el metamizol resultó seguro, sin diferencias en relación con el paracetamol o los AINE. No se observaron casos de agranulocitosis o muerte. En resumen, el cuerpo de evidencia existente sugiere que el metamizol podría ser seguro para el tratamiento sintomático de pacientes con dengue. La certeza de la evidencia es MUY BAJA a BAJA por problemas metodológicos de los estudios identificados y por imprecisión^{15,16,17}.</p>	MUY BAJA ⊙○○○ ¹⁵
Efectos secundarios de los esteroides	<p>Efectos secundarios de los esteroides en pacientes con dengue. Zhang, et al., realizaron una revisión sistemática de la bibliografía especializada sobre estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los esteroides para el tratamiento de pacientes con dengue¹⁸. Dos estudios, que incluyeron 414 pacientes, señalaron efectos adversos como desenlace, sin una diferencia significativa entre esteroides y placebo.</p> <p>Efectos secundarios de los esteroides en general. Los esteroides se utilizan habitualmente en el tratamiento de distintas enfermedades y condiciones, por lo que sus efectos adversos son conocidos. Entre los más relevantes se encuentran la hiperglucemia, las infecciones y los eventos tromboembólicos. Sin embargo, estos son raros cuando los esteroides se utilizan en dosis antiinflamatorias y por períodos limitados.</p> <p>En resumen: la escasa evidencia disponible sobre el uso de esteroides en pacientes con dengue sugiere que estos serían seguros, por lo que podrían considerarse como alternativa para el manejo de los síntomas relacionados con esta enfermedad^{18,19}.</p>	BAJA ⊙○○○ ¹⁸
Efectos secundarios de los antihistamínicos	<p>Efectos secundarios de los antihistamínicos en pacientes con dengue. El uso de antihistamínicos en pacientes con dengue podría no estar asociado con aumento del riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, sangrados o daño hepático (en 1 estudio aleatorizado que incluyó 133 pacientes con dengue, 38 episodios de dolor abdominal, 42 episodios de vómitos, 21 eventos de elevación de transaminasas, 8 sangrados y 2 eventos de falla hepática, se señalaron incidencias similares de los efectos detallados)²⁰. Efectos secundarios de antihistamínicos en general. De Sutter et al., indicaron un aumento en el riesgo de sedación (OR = 1,64; IC 95%: 0,69-3,85; 6 estudios aleatorizados, 2624 pacientes y 190 eventos), y molestias gastrointestinales (OR = 1,46; IC 95%: 0,84-2,56; 5 estudios aleatorizados, 1586 pacientes, 53 eventos) en pacientes con resfriado común que recibieron antihistamínicos en comparación con aquellos que no los recibieron²⁰.</p> <p>En resumen: el cuerpo de la evidencia sugiere que los antihistamínicos podrían aumentar el riesgo de sedación, mientras que podrían no impactar en el riesgo de sangrados o daño hepático en pacientes con dengue. El impacto sobre las molestias gastrointestinales es incierto. La certeza de la evidencia es BAJA, considerando fundamentalmente la imprecisión, los problemas metodológicos y la evidencia indirecta^{20,21}.</p>	BAJA ⊙○○○ ²⁰

Notas

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: Intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos instantáneos; OR: razón de momios; RR: riesgo relativo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.

- La certeza es MUY BAJA en las estimaciones de sangrado, considerando: 1) la fragilidad y la falta de notificación de la gravedad de los sangrados en la estimación ajustada, y 2) la ausencia de ajuste por otros variables y la heterogeneidad en las estimaciones de los estudios restantes.
- La certeza es MUY BAJA en la evidencia de dolor abdominal basada en estudios de pacientes con dengue, considerando que se sustentan en estudios NO aleatorizados sin ajuste por variables confundidoras.
- La certeza es BAJA en la evidencia de efectos secundarios gastrointestinales basados en evidencia de daño musculoesquelético, considerando: 1) el riesgo de sesgo de los estudios, y 2) la evidencia indirecta, ya que no se trata de pacientes con dengue.
- La certeza es MUY BAJA en las estimaciones de daño hepático, considerando: 1) que se sustenta en un estudio no aleatorizado sin ajuste por variables confundidoras, y 2) la fragilidad de las estimaciones.
- La certeza es MUY BAJA en la estimación de sangrado, considerando que se sustenta en: 1) 2 estudios aleatorizados sin detalles de los métodos de aleatorización y sin asesor ciego notificado, con 2 eventos mayores (véanse las fuentes 7 y 8), y 2) un estudio no aleatorizado sin ajuste por variables confundidoras y 86 eventos.
- La certeza es BAJA en la evidencia en las estimaciones de daño hepático, considerando que: 1) 1 estudio aleatorizado se detuvo de forma temprana luego de 23 eventos de transaminasas elevadas (3 veces su límite superior normal) y excluyó pacientes con hepatograma alterado al ingreso (véase la fuente 7), y 1 estudio aleatorizado no presenta detalles de la aleatorización, no notifica asesores ciegos y no queda clara la pérdida en el seguimiento (véase la fuente 8); 2) 4 estudios no aleatorizados tienen problemas metodológicos (los 4 estudios no especifican un grupo control definido por la NO utilización de paracetamol y los 3 que detallan un modelo de ajuste por variables confundidoras, no incorporaron a los modelos de regresión otros tratamientos como AINE o metamizol, no incluye en el modelo de regresión parámetros que definan la gravedad del dengue como choque o sangrados mayores (véase la fuente 11), y, en otro, se indicó pérdida frecuente del dato relacionado con la toma de paracetamol (véase la fuente 10).
- Existen limitaciones metodológicas en los estudios primarios identificados.
- Se cuenta con insuficiente cantidad de efectos secundarios, de pacientes o de ambos.
- La certeza es BAJA en las estimaciones basadas en el estudio de pacientes con dengue, considerando el riesgo de sesgo (método de ocultamiento de la asignación no comunicado y, además, no es claro que los asesores de eventos estén ciegos a la asignación) y la imprecisión definida por fragilidad (pequeño número de eventos).
- La certeza es BAJA en la estimación basada en pacientes con resfriado común, considerando la imprecisión definida por fragilidad (pequeño número de eventos) y la evidencia indirecta.

Fuentes

1. Bhaskar E, Sowmya G, Moorthy S, Sundar V. Prevalence, patterns, and factors associated with bleeding tendencies in dengue. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(1):105-10. Disponible en: <https://doi.org/10.3855/jidc.5031>.
2. Wijewickrama A. Dengue, bleeding and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the Ceylon College of Physicians*. 2017;48(2):66-77. Disponible en: <https://doi.org/10.4028/jccp.v48i2.7824>.
3. Wang JY, Tseng, CC, Lee CS, Cheng KP. Clinical and upper gastroendoscopic features of patients with dengue virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5(6):664-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1990.tb01122.x>.
4. 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 Infect Microbiol Clin*. 2005;23(10):593-7.
5. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Predictors of spontaneous bleeding in patients with acute febrile syndrome from a dengue endemic area. *J Clin Virol*. 2010;49(1):11-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.06.011>.
6. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C, et al. Management of acute pain from non-low back musculoskeletal injuries: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):730-8. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M19-3601>.
7. Vaskasin V, Rojdmongrattana T, Chueboonchai W, Siriwattana T, Thongtaeparak W, Niyasom S, et al. Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e664-e670. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30032-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30032-4).
8. Céspedes-Leschinsky M, Patricio-Gutiérrez S, Torrico-Paz F. Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*; 2015;54(3):121-9.
9. Pandepong D, Saengsuri P, Rattarithamrong R, Rujpattanakul T, Chouriyagune C. Is excessive acetaminophen intake associated with transaminitis in adult patients with dengue fever? Dengue fever and transaminitis. *Intern Med J*. 2015;45(6):653-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iml.12756>.
10. Djossou F, Vestin G, Walter G, Epelboin L, Mosnier E, Bidaud B, et al. Incidence and predictive factors of transaminase elevation in patients consulting for dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(2):134-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv117>.
11. Thomas L, Brouste Y, Najjoulah F, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol*. 2010;48(2):96-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.03.008>.
12. Syed AA, Aslam F, Hakeem H, Siddiqui F, Nasir N. Frequency of worsening liver function in severe dengue hepatitis patients receiving paracetamol: a retrospective analysis of hospital data. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(3):400-404. Disponible en: https://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_med_med/572.
13. Rosaldo RA, Toledo AR, Rojas RMS. Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico. *Med Int Mex*. 2006;22(4):297-301.
14. Gutiérrez-Lesmes OA, Plata-Casas LI, Montaño-Contreras SC. Mortalidad en pacientes menores de edad con diagnóstico de dengue y su relación con el uso de dipirona. *Universidad y Salud*. 2016;18(3):550-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22267/ius.161803.60>.
15. Köster T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jöni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>.
16. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000365892>.
17. Wajjee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: a population-based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1415>.
18. Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD003488. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003488.pub3>.
19. Malavige GN, Wijewickrama A, Fernando S, Jeewandara C, Ginneliya A, Samarasekara S, et al. A preliminary study on efficacy of rupatadine for the treatment of acute dengue infection. *Sci Rep*. 2018;8:3857. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22285-x>.
20. De Sutter AIM, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009345. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009345.pub2>.

Pregunta 9.

Esteroides para los pacientes con arbovirosis grave

Población: pacientes con arbovirosis grave

Intervención: con esteroides

Comparación: sin esteroides

Resultado Número de participantes (estudios)	Efecto relativo RR (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Conclusiones
		Sin esteroides	Con esteroides	Diferencia		
Muerte Evaluado por muerte, sin otra especificación, dengue Número de participantes: 284 (4 estudios clínicos aleatorizados) ³	0,681 (0,42-1,11)	Población de estudio			BAJA ⊗⊗○○ ^{3,4}	El uso de esteroides podría disminuir la mortalidad en choque por dengue.
		21,3% ⁴	14,5% (9-23,7)	-6,8% menos (-12,4-2,3)		
		Bajo				
		13,0% ⁵	8,8% (5,5-14,4)	-4,2% (-7,5-1,4)		
		Alto				
		18,0% ⁴	12,2% (7,6-20)	-5,8% (-10,4-2)		
		Población de estudio				
		37,2% ²	35,0% (33,1-37,2)	-2,2% (-4,1-0)		
Muerte Evaluado por muerte y, a largo plazo, sepsis Seguimiento: rango de 60 días a 1 año Número de participantes: 6438 (9 ensayos clínicos aleatorizados)	0,94 ² (0,89-1,00)	Bajo			MUY BAJA ⊗○○○ ^{4c}	El uso de esteroides podría no aumentar la mortalidad en choque por dengue.
		13,0% ⁴	12,2% (11,6-13)	-0,8% (-1,4-0)		
		Alto				
		18,0% ⁴	16,9% (16-18)	-1,1% (-2-0)		
Necesidad de transfusión Número de participantes: 89 (2 ensayos clínicos aleatorizados) ³	1,08 ³ (0,52-2,24)	Población de estudio			BAJA ⊗⊗○○ ^{3,4}	El uso de esteroides podría no impactar en la necesidad de transfusión en pacientes con choque por dengue.
		24,0% ⁴	25,9% (12,5-53,8)	1,9% (-11,5-29,8)		
		Bajo				
		21,0% ⁴	22,7% (10,9-47)	1,7% (-10,1-26)		
		Alto				
		26,0% ⁴	28,1% (13,5-58,2)	2,1% (-12,5-32,2)		
		Estanda hospitalaria				
		La media estancia hospitalaria era 6,2 días ⁵	-	DM = 1,1 días mayor ¹ (1,83 menor a 4,03 mayor)		
Estanda hospitalaria Evaluado con: días en el hospital Número de participantes: 63 (1 ensayo clínico aleatorizado) ³	-				BAJA ⊗⊗○○ ^{4c}	El uso de esteroides podría no impactar en la estancia hospitalaria de pacientes con choque por dengue.

Efectos secundarios: sangrado gastrointestinal Evaluado con: número de casos con sangrado gastrointestinal Número de participantes: 4243 (17 ensayos clínicos aleatorizados) ^a	1,09 ^b (0,86-1,38)	5,5% ^c	6,0% (4,7-7,5)	0,5% (-0,8-2,1)	MUY BAJA ⊙○○○ ^d	Existe incertidumbre sobre el efecto de los esteroides en el sangrado gastrointestinal.
Efectos secundarios: alteraciones neuropsiquiátricas Número de participantes: 1004 (5 ensayos clínicos aleatorizados) ^a	0,58 ^b (0,33-1,03)	5,9% ^c	3,4% (2-6,1)	-2,5% (-4-0,2)	MUY BAJA ⊙○○○ ^d	Existe incertidumbre sobre el efecto de los esteroides en las alteraciones neuropsiquiátricas.
Efectos secundarios: infarto agudo de miocardio Evaluado con: número de pacientes con infarto agudo de miocardio Número de participantes: 1080 (3 ensayos clínicos aleatorizados) ^a	0,91 ^b (0,45-1,82)	2,6% ^c	2,4% (1,17-4,7)	-0,2% (-1,23-2,1)	MUY BAJA ⊙○○○ ^d	Existe incertidumbre sobre el efecto de los esteroides sobre el infarto agudo de miocardio.

Notas

DM: diferencia media; **IC:** intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo.

El riesgo en el grupo de **Intervención** (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.

^a No fue especificado en la revisión.

^b Estudios con riesgo incierto de sesgo de selección. Los autores de la revisión no detectaron riesgo de sesgo alto en ninguno de los ítems para los ensayos incluidos.

^c Los estudios incluidos tienen problemas metodológicos.

^d La clasificación usada en la selección de la población no corresponde a la clasificación actual. La población incluida corresponde a pacientes con choque por dengue y la población de interés corresponde a casos de arbovirosis grave.

^e Intervalo de confianza amplio que cruza por valor nulo, número reducido de eventos y bajo porcentaje de reducción del riesgo.

^f Uno de 9 estudios realizados en pacientes con dengue.

^g Intervalo de confianza amplio que cruza por valor nulo en el cual el rango del intervalo afecta la decisión clínica.

^h Solo incluye un estudio realizado en pacientes con dengue.

ⁱ Número de eventos: 115, reducción relativa del riesgo de 0,5%. Se considera que no alcanza el tamaño óptimo de muestra.

^j No incluye estudios realizados en población con dengue grave.

^k Intervalo de confianza amplio que cruza por valor nulo, menos de 100 eventos y una reducción relativa del riesgo inferior a 30%.

Fuentes

- Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(7):CD003488. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003488.pub3>.
- Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agorritis T, Bellley-Cote E, D'Aragnon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Care Med. 2018;46(9):1411-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003262>.

Pregunta 10.

Inmunoglobulina intravenosa para los pacientes con arbovirosis grave (versión modificada)

Población: pacientes con arbovirosis grave

Intervención: con inmunoglobulina intravenosa

Comparación: sin inmunoglobulina

Resultado Número de participantes (estudios)	Efecto relativo RR (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Conclusiones
		Sin Inmunoglobulinas	Con Inmunoglobulinas	Diferencia		
Muerte Número de participantes: 77 (2 ensayos clínicos aleatorizados)	0,88 (0,06-13,25) ^{1,2}	3% ²	2,7% (0,2-35,8)	-0,4% (-2,8-37,1) ³	MUY BAJA ⊙○○○ ⁴	Existe incertidumbre en el impacto de las Inmunoglobulinas en la mortalidad de pacientes con dengue grave.
Sangrado clínicamente significativo Evaluado con: escala OMS de grado 2 Seguimiento: 6 días Número de participantes: 30 (1 ensayo clínico aleatorizado)	En todos los pacientes incluidos en el estudio, las manifestaciones hemorrágicas mejoraron a las 36 horas de iniciado el tratamiento (con o sin Inmunoglobulina) ¹ .				MUY BAJA ⊙○○○ ⁴	
Efectos secundarios (hemólisis extravascular) Evaluado con: valor de hemoglobina luego de realizada la Intervención Seguimiento: 2-6 días. Número de participantes: 77 (2 ensayos clínicos aleatorizados)	Los estudios valoraron la hemólisis extravascular, mediante el descenso máximo del valor de hemoglobina; en uno de los estudios ² los valores máximos de descenso de hemoglobina no fueron diferentes entre los grupos (promedio grupo anti-D: 19,6 g/L; promedio placebo: 17,2 g/L). En el segundo ensayo ¹ , se indicó que los valores de hemoglobina iniciales fueron 14,1 g/L en el grupo con anti-D y 14,3 g/L en el grupo control. A las 48 horas después de la aplicación de la intervención, el valor promedio de hemoglobina en el grupo que recibió la anti-D fue de 13,7 g/L (p = 0,253), sin notificar los valores promedio de hemoglobina a las 48 horas para el grupo control.				MUY BAJA ⊙○○○ ⁴	
Aumento en el número de plaquetas Evaluado con: Incremento mayor de 20 000/mm ³ a 50 000/mm ³ del basal ^{1,2} Seguimiento: 5-6 días	Dos de los estudios comunicaron ausencia de diferencias en los cambios del número de plaquetas entre pacientes que recibieron y los que no recibieron inmunoglobulinas ^{1,3} . En otro se informó que en la población pediátrica que participó en el estudio ² el 80% de los pacientes que recibieron anti-D mejoraron con el tratamiento, en comparación con 40% del grupo placebo (valores de significación no comunicados por los estudios), mientras que la reacción en la población adulta fue de 71% para ambos brazos; al comparar por el número inicial de plaquetas, en la población con conteos inferiores a 50 000/mm ³ , la mejoría fue de 75% en el grupo que recibió anti-D y de 58% en el grupo que recibió placebo (valores de significación no comunicados) y, en el grupo de los pacientes con conteos entre 50 000/mm ³ y 100 000/mm ³ , la frecuencia de mejoría fue de 92% en el grupo de anti-D y de 90% en el grupo placebo (valores de significación no comunicados).				MUY BAJA ⊙○○○ ⁴	

Notas

IC: Intervalo de confianza, RR: riesgo relativo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC 95%).

Grados de certeza de la evidencia del grupo de trabajo GRADE

Certeza ALTA: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado.

Certeza MODERADA: tenemos una confianza MODERADA en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real esté cerca del estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza BAJA: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.

Certeza MUY BAJA: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.

Notas

- ^a Información obtenida mediante un estimador de resumen de los dos estudios, del programa RevMan, mediante metaanálisis de efectos aleatorios para obtención de RR.
- ^b Hubo estudios con limitaciones en el riesgo de sesgo de notificación selectiva de los desenlaces.
- ^c La población de los estudios fue clasificada con un sistema anterior (dengue hemorrágico), en vez de la clasificación actual (dengue grave o con signos de alarma).
- ^d El tamaño de la muestra fue pequeño con un intervalo amplio que cruza por valor nulo.
- ^e No fue posible determinar el grado de heterogeneidad debido a información incompleta publicada por los estudios.
- ^f Tamaño de muestra pequeño. Debido a la ausencia de información referente a la dispersión de la información, no fue posible estimar la precisión por medio de un tamaño óptimo de muestra o el cálculo de intervalos de confianza.

Fuentes

1. Pannu AK, Bhatta A, Singhal M, Suri V, Shafiq N, Varma S. Safety and efficacy of a single dose of anti-D (WinRho(R)) in severe thrombocytopenia secondary to dengue virus infection. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(2):80-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/ijccm.ijccm.386.16>.
2. de Castro RA, de Castro JA, Barez MY, Frias MV, Dixit J, Genereux M. Thrombocytopenia associated with dengue hemorrhagic fever responds to intravenous administration of anti-D (Rh(o)-D) immune globulin. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(4):737-42.
3. Dimaano EM, Salto M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MTG, Valerio MD, et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(6):1135-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajtmh.2016.12.027>.

