



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

“Revisión sistemática sobre la terapia de reposición de fluidos en los pacientes con dengue según gravedad”

NOTA TÉCNICA N° 01 -2012

Revisión Sistemática

Enero , 2012

Instituciones participantes

Instituto Nacional de Salud del Perú
Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP)

Equipo Redactor

Fernando Donaires¹, Víctor Fiestas¹, Paúl Pachas¹, Renzo Zavala¹, Jorge López², Víctor Suarez¹

¹ UNAGESP. Instituto Nacional de Salud del Perú.

² Hospital de Emergencias Pediátricas

Equipo Revisor

Moisés Sihuincha¹, Martín Casapia², Juan C Celis², Hugo Rodríguez³, Carlos Álvarez³

¹ Hospital Apoyo Iquitos “César Garayar García”.

² Hospital Regional de Loreto

³ Dirección Regional de Salud de Loreto

Financiación

Instituto Nacional de Salud del Perú.
Centro Nacional de Salud Pública
Dirección Ejecutiva de Enfermedades no Transmisibles

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la elaboración de la presente revisión sistemática.

Agradecimientos

A la Lic. Jessica M. Loyola Romaní, por su contribución en la obtención de las referencias bibliográficas de la presente revisión.

ÍNDICE DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVES	Pag. 4
RESUMEN EJECUTIVO	Pag. 5
INTRODUCCIÓN	Pag. 6
METODOLOGÍA	Pag. 7
Búsqueda bibliográfica	Pag. 8
Selección de estudios	Pag. 8
Evaluación de la calidad	Pag. 9
RESULTADOS	Pag. 9
Estudios de terapia de reposición de fluidos en niños con dengue según gravedad	Pag. 10
A. Dengue clásico y dengue hemorrágico sin shock	Pag. 10
B. Dengue hemorrágico con shock y síndrome de shock por dengue	Pag. 10
Estudios de terapia de reposición de fluidos en adultos con dengue según gravedad	Pag. 10
A. Dengue clásico y dengue hemorrágico sin shock	Pag. 10
B. Dengue hemorrágico con shock y síndrome de shock por dengue	Pag. 11
DISCUSIÓN	Pag. 16
CONCLUSIONES	Pag. 17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pag. 18

MENSAJES CLAVE

EL PROBLEMA

En el Perú, el dengue desde su reintroducción en el año de 1990, constituye un problema de salud pública creciente. La circulación de los cuatro serotipos de dengue y la introducción del DEN-2 genotipo América/Asia el 2010 en áreas endémicas de nuestro país, vienen condicionando la aparición de formas graves de dengue.

El objetivo de la revisión fue el de evaluar la terapia de reposición de fluidos más eficaz en el manejo de pacientes niños y adultos con dengue, que permita un mejor abordaje terapéutico de los casos en la región y otras ciudades de la Amazonía peruana, ante la inminente expansión del DEN-2 genotipo América/Asia.

MENSAJES CLAVE PARA EL ABORDAJE TERAPEÚTICO DE LOS CASOS DE DENGUE

- La restauración adecuada y oportuna del volumen plasmático circulante en fases iniciales de la enfermedad es esencial para evitar la progresión a formas graves de la enfermedad.
- La reposición de fluidos constituye la intervención más eficaz para la reducción de mortalidad por dengue.
- Los cristaloides son tan efectivos como los coloides, en la reposición de fluidos en los casos de dengue.
- La hidratación oral, disminuye el ingreso hospitalario y la severidad de la presentación clínica del dengue.
- La hidratación oral puede ser tan efectiva como la intravenosa en el dengue no grave.

RESUMEN EJECUTIVO

“REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA TERAPIA DE REPOSICIÓN DE FLUIDOS EN LOS PACIENTES CON DENGUE SEGÚN GRAVEDAD”

INTRODUCCIÓN. El dengue es la arbovirosis más importante que produce enfermedad en el humano. Actualmente no se dispone de tratamiento específico de la infección por dengue, por lo que el único tratamiento continúa siendo el de soporte. La hidratación intravenosa es el tratamiento de elección, esta intervención puede reducir la tasa de letalidad a menos de 1% en los casos graves.

METODOLOGÍA. Realizamos una revisión sistemática con el objetivo de responder la siguiente pregunta ¿Cuál es la terapia de reposición de fluidos más eficaz en el manejo de los pacientes con dengue según gravedad? Se realizó la búsqueda de la literatura en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE BVS y LILACS indexados al 15 de marzo del 2011, no aplicamos ninguna restricción. La calidad de los estudios fueron evaluados con el score CASP: Cohort Studies, para los estudios observacionales, y las guías de evaluación crítica de estudios de terapias publicados en serie JAMA, para los ensayos clínicos.

RESULTADOS. Se identificaron 140 artículos relevantes: 126 en MEDLINE, 11 en COCHRANE BVS y tres en LILACS; de las cuales se seleccionaron siete publicaciones: cinco correspondieron a niños, uno a adultos, y uno a niños y adultos.

En el DH con shock y SSD, se identificaron tres ensayos clínicos realizados en niños que no encontraron diferencia significativa con respecto a la ocurrencia de nuevos episodios de shock, volumen total de fluidos utilizados, recuperación final, días de hospitalización y frecuencia de complicaciones con el uso de coloides y cristaloides. Un cuarto ensayo clínico, no encontró diferencia significativa con los dos coloides evaluados. Un estudio cuasiexperimental que comparó lactato de Ringer con Haes-Steril 6%, tampoco encontró diferencia significativa en las determinantes de la presión oncótica, recurrencia del shock, estancia hospitalaria en UCI, y la media del hematocrito antes y después del bolo inicial de fluido.

En lo que respecta al dengue clásico y DH sin shock se identificó un estudio descriptivo realizado en niños y adultos, que mostró beneficio de la hidratación oral en disminuir la tasa de hospitalización y la severidad del dengue. Un estudio de cohortes realizado en adultos, encontró que la hidratación oral puede ser tan efectiva como la infusión intravenosa de líquidos en el reemplazo de volumen del DH sin shock, disminuyendo la estancia hospitalaria y predisponiendo a una menor sobrecarga hídrica con el uso de la hidratación oral.

CONCLUSIÓN. Los ensayos clínicos desarrollados en población pediátrica no encontraron diferencias en la recuperación del estado de hidratación con el uso de coloides versus cristaloides en los pacientes con DH sin shock y SSD. No existen ensayos clínicos en las bases bibliográficas revisadas que evalúen la terapia de reposición de fluidos en dengue clásico y DH sin shock en adultos y niños.

PALABRAS CLAVE. Dengue, dengue hemorrágico (DH), síndrome de shock por dengue (SSD), cristaloides, coloides, reposición de fluidos.

INTRODUCCIÓN

El dengue es la arbovirosis más importante que causa enfermedad en el humano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se infectan entre 50 a 100 millones de personas y más de 15 000 muertes ^{[1][2][3]}.

El virus Dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*, es transmitido principalmente por el *Aedes aegypti*, es un virus esférico de 40-50 nm de diámetro, tiene una envoltura lipídica y una cadena simple positiva de ARN. La enfermedad es endémica en las regiones del Sudeste Asiático, Pacífico Occidental, Centro América, Sud América y el Mediterráneo Oriental, con mayor carga de enfermedad en las primeras regiones ^[4]. En muchos de estos continentes circulan simultáneamente más de dos serotipos ^{[4][5]}.

En América, durante el siglo XVIII, se originó la primera epidemia por dengue, a partir de entonces ha afectado a casi todos los países de la región, aunque con más frecuencia a América Latina y el Caribe ^[5]. En 1981, Cuba fue el primer país de América en presentar la primera epidemia de dengue hemorrágico con 344 203 casos, 10 302 fueron casos gravemente enfermos y se produjeron 158 fallecidos, 101 de los cuales fueron niños ^{[5][6]}. La incidencia y severidad de los casos de dengue en América se han incrementado dramáticamente durante los últimos 30 años ^{[7][8]}, solo el 2007, se reportaron más de 890 000 casos de dengue, con 26 000 casos de DH ^[9].

En el Perú se ha identificado la circulación de los cuatro serotipos de dengue. En 1990 se introdujo el virus dengue serotipo 1 ^{[10][11][12]} en la ciudad de Iquitos, en 1995 la cepa americana serotipo 2 ^[9], el 2001 el virus dengue serotipo 3 ^[13], el 2008 el virus dengue serotipo 4 ^[14] y el 2010 se detectó la introducción del DEN-2 genotipo América/Asia en Perú asociados a casos de dengue grave y mayor letalidad ^{[15][16]}. En la región Loreto, hasta el 3 de diciembre, la Dirección General de Epidemiología reportó 19 915 casos confirmados de dengue, con 125 casos graves y 18 defunciones ^[17].

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles. La infección puede cursar en forma asintomática o manifestarse con un espectro clínico amplio desde formas no graves a graves. Después del período de incubación, la enfermedad se inicia bruscamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación ^[18].

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea, una pequeña proporción progresa hacia la forma grave de la enfermedad, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, trombocitopenia y alteración de la hemostasia con hemorragia o sin ella ^{[19][20]}.

La clasificación de la OMS de 1997 (fiebre indiferenciada, dengue y dengue hemorrágico), asume que el dengue es una enfermedad leve y solo el dengue hemorrágico es grave; por lo que algunos pacientes con otras manifestaciones graves de dengue, pueden no ser incluidos como dengue

hemorrágico. El término dengue hemorrágico pone mayor énfasis en el cuadro hemorrágico, aunque, el hallazgo principal de la gravedad es el incremento de la permeabilidad vascular que lleva al shock ^[21].

En el 2009, la OMS sugiere una nueva clasificación clínica del dengue que incluye al dengue grave y dengue no grave y, por razones prácticas, se dividió al grupo de pacientes con dengue no grave en dos subgrupos: dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma ^[20]. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con dengue sin signos de alarma pueden desarrollar dengue grave ^{[20][22]}.

A la actualidad no se dispone de tratamiento específico de la infección por dengue, por lo que el único tratamiento continúa siendo el de soporte. El uso de desmopresina ^[23], corticosteroides ^[24], heparina ^[25] y carbazocrome ^[26], no ha demostrado reducir la morbilidad y letalidad del dengue.

En los pacientes con dengue grave la restauración adecuada y oportuna del volumen plasmático circulante en fases iniciales de la enfermedad es esencial. Teóricamente, los coloides ofrecen ventajas sobre los cristaloides, particularmente en pacientes con incremento de la permeabilidad capilar ^[27], pero en la práctica clínica hasta la fecha, no se ha demostrado beneficios claros de esta ventaja.

La hidratación intravenosa ha logrado reducir la tasa de letalidad a menos de 1% en los casos graves de la infección por dengue. Por lo que, la presente revisión sistemática de la literatura científica pretende evaluar la terapia de reposición de fluidos más eficaz en el manejo del dengue según gravedad.

METODOLOGÍA:

Realizamos una revisión sistemática para evaluar la terapia de reposición de fluidos más eficaz en el manejo de pacientes niños y adultos con dengue según gravedad. Los criterios de elegibilidad fueron: i) participantes: adultos y niños con diagnóstico de dengue, ii) intervención: reposición de fluidos, iii) comparación: coloides versus cristaloides, iv) resultado: disminución de hematocrito, pulso, presión de pulso, presión arterial, volumen requerido durante la primera hora, gasto cardiaco, días de hospitalización, total de fluidos administrados, requerimiento de diuréticos, presencia de complicaciones (nuevos episodios de sangrado, sobrehidratación: efusión pleural y/o ascitis) y mortalidad.

La búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE BVS y LILACS que fueron indexados al 15 de marzo del 2011, sin restricción de tipo de estudio o idioma.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Medline

Se utilizaron los siguientes términos MeSH: “dengue”, “hemorrhagic dengue”, “dengue hemorrhagic fever”, “dengue shock syndrome”, “crystalloids solutions”, “colloid”, “Ringer’s lactate”, “colloidal”, “polygeline”, “fluid therapy”, “dextrans”, “saline”, “gelatine”, “dextrose”, “efficacy”, “safety”. Teniendo como estrategia de búsqueda: [“dengue” OR “hemorrhagic dengue” OR “dengue hemorrhagic fever” OR “dengue shock syndrome”] AND [“crystalloids solutions” OR “colloid” OR “Ringer’s lactate” OR “colloidal” OR “polygeline” OR “fluid therapy” OR “dextrans” OR “saline” OR “gelatine” OR “dextrose”] AND [“efficacy” OR “safety”], sin utilizar límites.

Cochrane BVS

Se utilizaron los siguientes términos: "fluid therapy", "colloid solutions", "Ringer lactate", "polygeline", "crystalloids", "dengue". Teniendo como estrategia de búsqueda: ["fluid therapy" OR "colloid solutions" OR "Ringer lactate" OR "polygeline" OR "crystalloids"] AND ["dengue"], sin utilizar límites.

Lilacs

Se utilizaron los siguientes términos DeCS: "fluid therapy", "colloid solutions", "Ringer lactate", "polygeline", "crystalloids", "dengue". Teniendo como estrategia de búsqueda: ["fluid therapy" OR "colloid solutions" OR "Ringer lactate" OR "polygeline" OR "crystalloids"] AND ["dengue"], sin utilizar límites.

Como estrategia de búsqueda secundaria se revisaron las referencias contenidas en los artículos seleccionados y si se encontraba artículos relevantes que no estaban registrados en la búsqueda primaria inicial, fueron incluidos en la lista de estudios para la revisión a texto completo. No se efectuó búsqueda de literatura gris.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se elaboró un listado de los artículos hallados en las bases de datos revisadas y se eliminaron aquellos repetidos. Posteriormente, dos investigadores en forma independiente revisaron los títulos y los resúmenes para seleccionar aquellos que cumplían con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron solo ensayos clínicos y estudios observacionales; se excluyeron los estudios que evaluaron otras medidas de intervención en el manejo de dengue.

Las publicaciones seleccionadas fueron revisadas a texto completo, durante la cual se verificó nuevamente si cumplían con los criterios de selección.

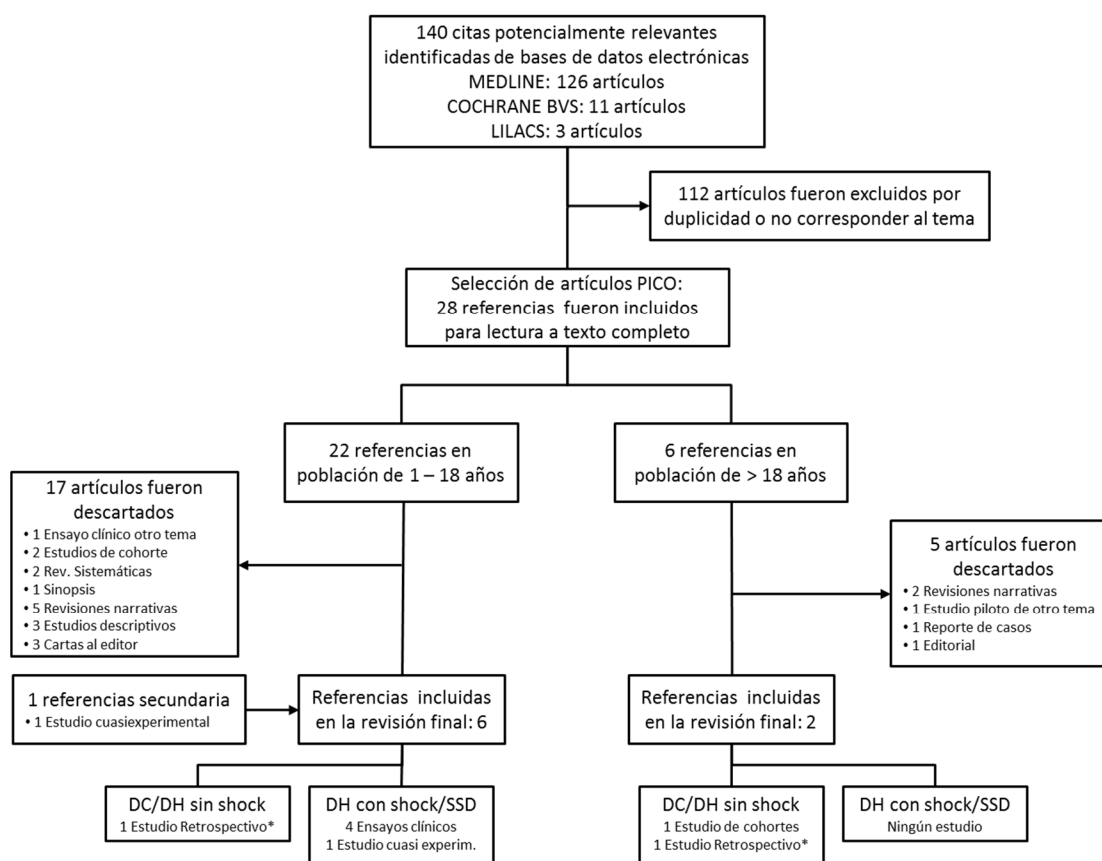
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y EXTRACCIÓN DE DATA

Se utilizó las guías de evaluación crítica de estudios de terapias publicados en la serie JAMA y actualizados en Medicina Basada en la Evidencia 2006, Straus *et al*^[28] para la evaluación de la calidad de los ensayos clínicos seleccionados y los criterios CASP: Cohort Studies^[29] para los estudios observacionales identificados. Finalmente, dos investigadores en forma independiente extrajeron la información requerida de cada uno de los estudios y se discutió cuando hubo discrepancias en la interpretación de la metodología, resultados o conclusiones.

RESULTADOS

Se identificaron 140 publicaciones (126 en MEDLINE, 11 en COCHRANE BVS y tres en LILACS); siete publicaciones (cinco en niños, uno en adultos, y uno en niños y adultos) cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. El proceso de selección se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Proceso de selección de artículos incluidos en el análisis.



* Estudio retrospectivo que incluyen población pediátrica y adulta

ESTUDIOS DE TERAPIA DE REPOSICIÓN DE FLUIDOS EN NIÑOS CON DENGUE SEGÚN GRAVEDAD. (Tabla 1)

A. DENGUE CLÁSICO Y DENGUE HEMORRÁGICO SIN SHOCK

Se identificó un estudio descriptivo ^[30], el cual encontró, que un mayor volumen de líquidos ingeridos (más de cinco vasos) 24 horas previa a la evaluación médica, disminuyó la tasa de hospitalización (OR 0,19 [0.09-0.39, 95% IC]) y la severidad del cuadro clínico del dengue.

B. DENGUE HEMORRÁGICO CON SHOCK Y SÍNDROME DE SHOCK POR DENGUE

Se identificaron cuatro ensayos clínicos ^{[31][32][33][34]} y un estudio cuasiexperimental ^[35]. Tres ensayos clínicos desarrollados en Vietnam ^{[31][32][33]} compararon el uso de fluidos tipo coloides y cristaloides para la recuperación hemodinámica: disminución de hematocrito, disminución de pulso, incremento de la presión de pulso y mejoría del gasto cardiaco medido por ultrasonografía (en dos estudios); evidenciándose en todos un menor tiempo de recuperación de los parámetros evaluados con el uso de coloides en las dos primeras horas (fase aguda) del SSD, no así en los pacientes con DH III. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa con respecto a la ocurrencia de nuevos episodios de shock, volumen total de fluidos utilizados, recuperación final, días de hospitalización y frecuencia de complicaciones. Por otro lado, uno de los ensayos encontró una asociación significativa del dextran con la presentación de reacciones alérgicas.

El cuarto ensayo clínico ^[34] comparó dos coloides, no encontrando diferencia significativa en la reducción del hematocrito, volumen total, signos de sobrecarga hídrica, función renal y perfil de coagulación; concluyendo que los coloides evaluados son efectivos en términos de cantidad, dosis y mantenimiento del volumen plasmático, tampoco se observaron efectos adversos serios ni reacciones alérgicas.

Un estudio cuasiexperimental ^[35], comparó el lactato de Ringer (cristaloide) con el Haes-Steril 6% (coloide) en niños con SSD, no encontraron diferencia significativa en los determinantes de la presión oncótica (albumina, sodio y BUN sérico), la recurrencia del shock, media del hematocrito antes del bolo inicial de fluido y seis horas después y, la estancia hospitalaria en UCI en ambos grupos.

ESTUDIOS DE TERAPIA DE REPOSICIÓN DE FLUIDOS EN ADULTOS CON DENGUE SEGÚN GRAVEDAD. (Tabla 2)

A. DENGUE CLÁSICO Y DENGUE HEMORRÁGICO SIN SHOCK

Se encontraron dos estudios observacionales ^{[30][36]} que evaluaron la terapia de reposición de fluidos, cuyos resultados se resumen en la tabla 2.

Un estudio descriptivo ^[30], ya descrito previamente, en población adulta encontró también que el volumen de líquidos ingeridos 24 horas previa a la evaluación médica disminuyó el ingreso hospitalario (OR=0,20 [0.07-0.57, 95% IC] con la ingesta de más de 5 vasos), así como la severidad de la presentación clínica del dengue.

Un estudio de cohortes ^[36] comparó la hidratación oral versus intravenosa en pacientes con DH sin shock en mayores de 18 años. Encontró que la hidratación oral puede ser tan efectiva como la infusión intravenosa de líquidos para el reemplazo de volumen en adultos con DH sin shock, disminuyendo la estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron hidratación oral. Así mismo, se evidenció menor predisposición a la efusión pleural y/o edema agudo de pulmón. Sin embargo, el estudio no tiene poder estadístico suficiente.

B. DENGUE HEMORRÁGICO CON SHOCK Y SÍNDROME DE SHOCK POR DENGUE

No se encontraron estudios en las bases de datos revisadas que evalúen la terapia de reposición de fluidos en pacientes adultos con dengue hemorrágico con shock.

Tabla 1. Tabla de extracción de datos de los estudios de terapia de reposición de fluidos en niños con dengue según gravedad.

A. Dengue clásico y dengue hemorrágico sin shock

N°	Referencia y Título	Descripción del estudio	Calidad del estudio	Resultados	Conclusiones
1	Eva Harris <i>et al.</i> Fluid Intake and Decreased Risk for Hospitalization for Dengue Fever, Nicaragua (2003) ^[30]	Estudio descriptivo (Nicaragua). Evaluó el volumen de líquidos ingeridos 24 horas previas a la evaluación médica, en población adulta y pediátrica con sospecha clínica de infección por dengue.		El volumen de la ingesta de líquidos durante las 24 horas previas a la evaluación médica redujo la tasa de hospitalización en niños con dengue (n=587). • OR=0,74 (0.66 - 0.83, 95% IC) por cada vaso adicional de agua • OR=0,19 (0.09 - 0.39, 95% IC) con la ingesta de más de 5 vasos La media del número vasos ingeridos por los pacientes no hospitalizados 5.6±3.9, fue mayor que de los pacientes hospitalizados 2.9±2.3.	Se encuentra que la hidratación 24 horas previas a la evaluación médica, disminuye el ingreso hospitalario y la severidad de la presentación del dengue

B. Dengue hemorrágico con shock y síndrome de shock por dengue

N°	Referencia y Título	Descripción del estudio	Calidad del estudio	Resultados	Conclusiones
1	Dung NM <i>et al.</i> Fluid Replacement in Dengue Shock Syndrome: A Randomized, Double-Blind Comparison of Four Intravenous-Fluid Regimens (1999) ^[31]	Ensayo clínico (Vietnam). Evaluó la reposición de volumen con 4 fluidos: SS 0,9% (n=12), lactato Ringer (n=13), Dextran 70 (n=12) y Gelafundin (n=13), en la fase aguda del SSD de pacientes de 5 a 15 años de edad.	Estudio de buena calidad, pero con tamaño de muestra pequeño y muy bajo poder estadístico para detectar diferencias.	La mejoría de los 4 parámetros evaluados (Hto, pulso, PP y gasto cardiaco) durante la fase aguda del SSD fue mayor con el uso de coloides, aunque después de esta fase no hubo diferencias significativas en los resultados finales.	El uso de coloides en la fase aguda del SSD tuvo mejores resultados en la mejoría de los parámetros hemodinámicos en comparación a los cristaloides. No hubo diferencias significativas entre la SS 0,9% y LR en el manejo de la fase aguda del SSD. Luego de la fase aguda, no hubieron diferencias significativas en la incidencia de shock ni en el requerimiento de infusiones adicionales de cristaloides o coloides con el uso de los cuatro fluidos.

2	Ngo, NT, Cao XT, <i>et al.</i> Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour (2001) ^[32]	Ensayo clínico (Vietnam). Evaluó la reposición de volumen con 4 fluidos: SS 0,9% (n=56), lactato Ringer (n=55), Dextran 70 (n=55) y Gelafundin (n=56), en pacientes de 1 a 15 años de edad con SSD en la 1 ^{ra} hora.	Estudio de buena calidad, pero con muy bajo poder estadístico para detectar diferencias.	<ul style="list-style-type: none"> • Hay diferencia significativa en la mediana del tiempo de recuperación de la PP con el uso de dextran vs SS 0.9% ($p<0.036$). • No hay diferencia significativa entre los cuatro grupos respecto a la ocurrencia de nuevos episodios de shock después del tratamiento inicial ($p=0.992$). • La PP ≤ 10 mmHg se asoció a un tiempo de recuperación > 1 hora (OR=9.7; IC 95%: 3.4 - 27.7; $p<0.001$), independiente del tipo de fluido utilizado. • Hay diferencia significativa en la reducción del Hto con el uso de los cuatro fluidos ($p<0.001$), siendo mayor la reducción en el grupo tratado con dextran y menor en el grupo tratado con LR 	No es posible demostrar un beneficio claro de alguno de los cuatro fluidos en el tratamiento del DH III. En el análisis de grupos coloides vs cristaloides, los sujetos con menor PP al inicio, mejoran más rápidamente si se le administra coloides.
3	Wills BA, Nguyen MD, <i>et al.</i> Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome (2005) ^[33]	Ensayo clínico (Vietnam). Evaluó la reposición de volumen con 3 fluidos en pacientes pediátricos con SSD moderado [Lactato de Ringer (n=128) Vs Dextran al 6% (n=126) Vs Starch al 6% (n=129)] y SSD Severo [Dextran-70 6% (n=67) Vs Starch 200/0.5 6% (n=62)]	Estudio de buena calidad y adecuado poder estadístico para detectar diferencias.	<ul style="list-style-type: none"> • No hay diferencia significativa, después del episodio inicial de shock, con respecto al volumen de coloides de rescate ($p=0.16$) o volumen total de líquidos ($p=0.17$) • No hubo diferencias significativas en el tiempo de recuperación final o en el número de días de hospitalización, en los efectos adversos, excepto para las reacciones alérgicas severas (15/193) en el grupo tratado con dextran. • No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a nuevas manifestaciones de sangrado, sobrecarga de líquidos, severidad de la permeabilidad vascular o el uso de furosemida. • La reducción del hematocrito a las dos horas fue menor en el grupo tratado con LR ($p<0.001$) 	La mayoría de niños con SSD moderado responden bien al tratamiento con cristaloides, por lo que no está indicada la intervención precoz con coloides. Para aquellos con SSD severo la situación es menos clara y los clínicos deben confiar en su experiencia clínica, familiaridad, disponibilidad y costos de los coloides.

4	Kalayanaroj Siripen. Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients (2008) ^[34]	Ensayo clínico (Tailandia). Evaluó la reposición de volumen con 2 coloides [Haes-Steril 10% (n=47) vs Dextran-40 10% (n=57)] en pacientes con DH y signos de sobrecarga hídrica, shock refractario o inestabilidad persistente.	Estudio de buena calidad, pero con bajo poder estadístico para detectar diferencias.	No hubo diferencia significativa en reducción del hematocrito, volumen total, signos de sobrecarga hídrica, función renal y perfil de coagulación en relación al tipo de coloide evaluado	Los coloides evaluados son efectivos en términos de cantidad, dosis y mantenimiento del volumen plasmático.
5	Cifra HL, Velasco JNJ. A comparative study of the efficacy of 6% Haes-Steril and Ringer's Lactate in the Management of Dengue Shock Syndrome 555 (2003) ^[35]	Estudio cuasiexperimental (Filipinas). Evaluó la reposición de volumen con 2 fluidos: LR (n=16) y Sol. Haes-Steril 6% (n=11) en niños con SSD.	Estudio de baja calidad por carecer de cegamiento. Bajo poder estadístico.	<ul style="list-style-type: none"> • No hubo diferencia significativa en los determinantes de la presión oncótica (albumina, sodio y BUN sérico). • No hubo diferencia significativa en la recurrencia del Shock. • No hubo diferencia en la media del Hto antes del bolo inicial de fluido y a las seis horas después. • No hubo diferencia significativa en la estancia hospitalaria en UCI. • La media de la duración del control del shock con Haes-Steril 6% fue significativamente más prolongada que con LR (p=0.008). 	La frecuencia de recurrencia del shock y la estancia en UCI no fue significativamente diferente en ambos grupos.

SSD: síndrome de shock por dengue, DH: dengue hemorrágico, SDRA: Síndrome de distres respiratorio agudo, Hto: hematocrito, PP: presión de pulso, SS: solución salina, OMS: Organización Mundial de la salud, UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos, IC: intervalo de confianza, LR: Lactato de Ringer

Tabla 2. Tabla de extracción de datos de los estudios de terapia de reposición de fluidos en adultos con dengue según gravedad.

A. Dengue clásico y dengue hemorrágico sin shock

N°	Referencia y Título	Descripción del estudio	Calidad del estudio	Resultados	Conclusiones
1	Eva Harris <i>et al.</i> Fluid Intake and Decreased Risk for Hospitalization for Dengue Fever, Nicaragua (2003) ^[30]	Estudio descriptivo (Nicaragua). Ver Tabla 1.	No aplica	En forma similar a los resultados mencionados para los pacientes pediátricos en la Tabla 1 se encontró: • OR=0,71 (0.59 - 0.85, 95% IC) por cada vaso adicional de agua, y OR=0,20 (0.07 - 0.57, 95% IC) con la ingesta de más de 5 vasos, en adultos con dengue.	Se encuentra que la hidratación 24 horas previas a la evaluación médica, disminuye el ingreso hospitalario y la severidad de la presentación del dengue
2	Ing-Kit Lee <i>et al.</i> Comparison of the effects of oral hydration and intravenous fluid replacement in adult patients with non-shock dengue hemorrhagic fever in Taiwan (2010) ^[36]	Estudio de cohortes (Taiwán). Compara la hidratación oral (n=9) Vs intravenosa (n=30) en pacientes con DH sin shock mayores de 18 años.	Estudio de buena calidad, pero con bajo poder estadístico	No hubo diferencia significativa entre la hidratación oral y la intravenosa en el manejo del DH sin shock, en relación al volumen de plaquetas transfundidas, duración de la fiebre, necesidad de diuréticos y media de hematocrito. La hidratación oral en relación a la intravenosa disminuyó la estancia hospitalaria (O: 5.3±2.2 Vs IV: 7.4±2.7; p=0.007) y presentó la menor caída del recuento de plaquetas (O: 36.7±22.6 Vs IV: 5.1±2.9; p<0.001); así mismo, una menor predisposición a desarrollar efusión pleural y/o EAP.	Según este estudio la rehidratación oral puede ser tan efectiva como la infusión intravenosa de líquidos para el reemplazo de volumen en adultos con DH sin shock. Sin embargo el estudio tiene bajo poder estadístico.

OBS: DH: dengue hemorrágico, EAP: edema agudo de pulmón, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, O: Hidratación oral, IV: Fluidoterapia intravenosa.

DISCUSIÓN

Los resultados exitosos en una enfermedad tan compleja, dinámica e impredecible, que permitieron reducir las tasas de letalidad a menos del 1% en pacientes graves ^{[21][37][38]}, ha sido posible con intervenciones simples y de bajo costo, como el enfoque racional de los casos y la reposición de fluidos en forma adecuada y oportuna.

El manejo de muchos de los pacientes con dengue y dengue hemorrágico sin shock pueden ser realizado ambulatoriamente; siempre y cuando, estos se encuentren sin compromiso de conciencia, sin evidencia de sangrado anormal, con adecuada tolerancia oral y flujo urinario adecuado. Los dos estudios observacionales en este grupo de pacientes, mostraron, que la hidratación oral previa a la evaluación médica, disminuyó el ingreso hospitalario y la severidad de la presentación clínica del dengue, además, puede ser tan efectiva como la hidratación intravenosa en el DH sin shock ^{[30][36]}. Basado en estos hallazgos, las guías actuales de dengue elaboradas por la OMS, recomiendan la hidratación oral como piedra angular del tratamiento del dengue sin signos de alarma ^{[18][20]}, pero las limitaciones de los estudios observacionales requieren que se realicen ensayos clínicos que confirmen los hallazgos de estos estudios.

La principal causa de insuficiencia circulatoria es la hipovolemia, secundaria a infecciones graves. La reanimación temprana y rápida con soluciones isotónicas IV, sigue siendo la piedra angular del manejo ^[40]. Meta-análisis Cochrane previos, sobre reanimación de pacientes críticos, no encontraron diferencias en la reducción de la letalidad con el uso de cristaloides versus coloides en pacientes con hipovolemia, quemaduras, trauma, cirugía, traumatismo craneoencefálico y gastroenteritis ^{[41][42][43][44][45]}. Así mismo, un meta-análisis Cochrane encontró que el uso de albumina podría incrementar el riesgo de muerte ^[46]. En relación al manejo específico de pacientes con dengue grave, no existen revisiones en la literatura científica que evalúen el beneficio del uso de coloides o cristaloides. Las evidencias encontradas, en nuestra revisión, han sido realizadas en el sudeste asiático y en población pediátrica. Los dos primeros ECA que compararon cristaloides versus coloides, no encontró diferencias clínicamente importantes en los resultados, pero son estudios con tamaño de muestra insuficiente y bajo poder estadístico ^{[31][32]}. Un tercer ECA ^[33] evaluó parámetros hemodinámicos del SSD moderado y grave en niños 1 ó 2 horas después de la reposición de fluidos; no encontró diferencias con respecto a la recuperación del shock, estancia hospitalaria, volumen administrado y complicaciones. En el SSD moderado, la respuesta a los cristaloides fue adecuada, por lo que no está indicada la intervención precoz con coloides. En el SSD grave la situación es menos clara y los clínicos deben confiar en su experiencia clínica, familiaridad, disponibilidad y costos de los coloides. Independientemente de su eficacia, si coloides o cristaloides se infunden en volúmenes iguales, no hay ninguna diferencia entre ellos con respecto a la sobrecarga de líquidos ^[39]. La alta calidad y potencia adecuada de este ECA, proporciona una fuerte evidencia de que los cristaloides son seguros, y tan eficaces como las soluciones coloidales, para la reanimación inicial de los niños con SSD moderado o grave. El cuarto ECA ^[32] no encontró diferencias con el uso de dos soluciones coloidales (Haes-Steril 10% vs Dextran-40 10%); es de buena calidad, pero tiene limitaciones por su tamaño de muestra y poder estadístico inadecuado. Un estudio cuasi-experimental ^[35] con bajo poder estadístico, que utilizó aleatorización simple, sin cegamiento de los participantes, tampoco encontró diferencias entre los

coloides y cristaloides. Los resultados de estos estudios, permiten sostener que los cristaloides son tan efectivos como los coloides, que a pesar de las explicaciones fisiológicas que sustentan los beneficios potenciales de los coloides en relación a los cristaloides, la evidencia actual no es compatible con estos.

CONCLUSIONES

No se ha podido establecer la ventaja del uso de coloides sobre los cristaloides. Los estudios realizados en población pediátrica no encontraron diferencias en la recuperación del estado de hidratación con el uso de coloides versus cristaloides en los pacientes con DH III/IV, aunque se encontraron diferencias en la recuperación de los parámetros hemodinámicos durante la fase aguda del shock con el uso de coloides. . Por otro lado, no se encontraron estudios que evalúen la terapia de reposición de fluidos en pacientes adultos con dengue hemorrágico con shock y las recomendaciones están basadas en la experiencia del manejo en la población pediátrica.

No existen ensayos clínicos en las bases bibliográficas revisadas que evalúen la terapia de reposición de fluidos en dengue clásico y DH sin shock en adultos y niños. Sin embargo, estudios observacionales encontraron que la hidratación oral 24 horas previas a la evaluación médica, disminuye el ingreso hospitalario y la severidad de la presentación clínica del dengue, así mismo, la hidratación oral puede ser tan efectiva como la intravenosa en DH sin shock, por lo que, se requerirán desarrollar ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ricco-Hesse R. **Dengue virus evolution and virulence models.** *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1462-1466.
2. WHO. **Dengue/dengue hemorrhagic fever.** Fact sheet 117, 2002.
3. Gluber D. **Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status.** *Novartis Found Symp* 2006; 277: 3 - 16
4. Guzman MG, Kouri G. **Dengue: an update.** *Lancet Infect Disc* 2001 2: 33-42.
5. Organización Panamericana de la Salud. **Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: Guías para su prevención y control.** Publicación científica No 548, Washington DC: OPS © 1995.
6. Aggarwal A, Chandra J, Aneja S, Patwari AK, Dutta AK. **An epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi.** *Indian Pediatr* 1998; 35: 727-732.
7. Ramirez-Ronda CH. **Dengue in Puerto Rico: clinical manifestations and management from 1960's to 1987.** *P R Health Sci J* 1987; 6: 113-118.
8. Ross TM. **Dengue virus.** *Clin Lab Med* 2010; 30(1): 149-160.
9. WHO. **Dengue and dengue haemorrhagic fever.** Fact sheet N°117, March 2009. Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>.
10. CDC. **Dengue epidemic-Peru, 1990.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991;8;40(9):145-7.
11. Phillips I, Need J, Escamilla J, Colan E, Sanchez S, Rodriguez M, et al. **First documented outbreak of dengue in the Peruvian Amazon region.** *Bull Pan Am Health Organ.* 1992; 26(3):201-7.
12. Hayes CG, Phillips IA, Callahan JD, Griebenow WF, Hyams KC, Wu SJ, et al. **The epidemiology of dengue virus infection among urban, jungle, and rural populations in the Amazon region of Peru.** *Am J Trop Med Hyg.* 1996 Oct; 55(4):459-63.
13. Kochel TJ, Aguilar P, Felices V, Comach G, Cruz C. **Molecular epidemiology of dengue virus type 3 in Northern South America: 2000-2005.** *Infect Genet Evol* 2008; 8:682-8.
14. Forshey BM, Morrison AC, Cruz C, Rocha C, Vilcarromero S, Guevara C, et al. **Dengue virus serotype 4, northeastern Peru, 2008.** *Emerg Infect Dis.* 2009 Nov;15(11):1815-8.
15. Mamani et al. **Circulation of a different lineage of dengue virus serotype 2 American / Asian genotype in the Peruvian Amazon, 2010.** *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011 Mar;28(1):72-7.
16. Fiestas et al. **Clinical characteristics of patients admitted to hospital "Cesar Garayar García", Iquitos during the dengue epidemic, January-February 2011.** *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011 Mar;28(1):78-82.
17. Dirección General de Epidemiología, Perú. **Dengue.** *Bol Epidemiol (Lima).* 2011; 20 (48): 1023-4. Disponible en URL: <http://www.dge.gob.pe/boletines/2011/48.pdf>.
18. OPS/OMS. **DENGUE: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas.** La Paz-Bolivia 2010, 54 pag.
19. Halstead SB. **Dengue.** *Lancet* 2007; 370: 1644-52.
20. OPS/OMS/TDR. **Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control.** La Paz Bolivia 2010, Nueva edición 2009.
21. Suchitra Ranjit, Niranjana Kisson. **Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes.** *Pediatr Crit Care Med* 2011 Ene;12(1):90-100.
22. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. **Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever.** *Tropical Medicine and International Health,* 2006, 11(8):1238-1255.
23. Laurent Pea, Laurent Roda, Fabrice Moll. **Desmopressin Treatment for a Case of Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome.** *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1609-11.

24. Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. **Corticosteroids for treating dengue shock syndrome.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003488.
25. Srichaikul T, Nimmannitya S. **Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever.** *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000 Jun;13(2):261-76.
26. Tassniyom S, Vasanawathana S, Dhiensiri T, Nisalak A, Chirawatkul A. **Failure of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: a randomized, controlled trial.** *J Pediatr.* 1997 Oct;131(4):525-8.
27. Haupt MT, Kaufman BS, Carlson RW. **Fluid resuscitation in patients with increased vascular permeability.** *Crit Care Clin.* 1992 Apr;8(2):341-53.
28. Sharon E. Straus, W Scott Richardson, Paul Glasziou, R. Brian Haynes. **Medicina Basada en la Evidencia, versión en español, 3ra Ed.** Madrid, Churchill Livingstone - Elsevier 2006
29. CASP: Cohort Studies. Disponible en URL: <http://www.sph.nhs.uk/sph-files/casp-appraisal-tools/cohort%2012%20questions.pdf>.
30. Harris E, Pérez L, Phares CR, Pérez Mde L, Idiaquez W, Rocha J, Cuadra R, Hernandez E, Campos LA, Gonzales A, Amador JJ, Balmaseda A.. **Fluid Intake and Decreased Risk for Hospitalization for Dengue Fever, Nicaragua.** *Emerg Infect Dis.* 2003 Aug;9(8):1003-6.
31. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, Diet TV, Bethell DB, Kneen R, Hien TT, White NJ, Farrar JJ. **Fluid Replacement in Dengue Shock Syndrome: A Randomized, Double-Blind Comparison of Four Intravenous-Fluid Regimens.** *Clin Infect Dis.* 1999 Oct;29(4):787-94.
32. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. **Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour.** *Clin Infect Dis.* 2001 Jan 15;32(2):204-13. Epub 2001 Jan 15.
33. *N Engl J Med.* 2005 Sep 1;353(9):877-89. **Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome.** Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran VD, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniewska K, White NJ, Farrar JJ.
34. Kalayanarooj Siripen. **Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients.** *J Med Assoc Thai.* 2008 Oct;91 Suppl 3:S97-103.
35. Cifra HL, Velasco JNJ. **A comparative study of the efficacy of 6% Haes-Steril and Ringer's Lactate in the Management of Dengue Shock Syndrome 555.** *Crit Care Shock*2003;6:95-100.
36. 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 Aug;104(8):541-5.
37. Nguyen Trong Lan, Nguyen Thanh Hung, Do Quang Ha, Bui Thi Mai Phuong, Le Bich Lien, Luong Anh Tuan, Vu Thi Que Huong, Lu Thi Minh Hieu, Tieu Ngoc Tran, Le Thi Cam and Nguyen Anh Tuan. **Treatment of Dengue Haemorrhagic Fever at Children's Hospital No. 1, Ho Chi Minh City, Viet Nam, 1991-1996.** WHO, *Dengue Bulletin* Volume 22, December-1998. Disponible en URL: http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332/Section520_2423.htm.
38. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. **Dengue and dengue hemorrhagic fever.** *Lancet.* 1998 Sep 19;352(9132):971-7.
39. Halstead SB, O'Rourke EJ. **Editorial response: resuscitation of patients with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome.** *Clin Infect Dis* 1999;29:795-796.
40. Akech S, Ledermann H, Maitland K. **Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review.** *BMJ.* 2010 Sep 2;341:c4416.

41. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G. **Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;10:CD001208..
42. Perel P, Roberts I. **Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD000567.
43. Bunn F, Trivedi D, Ashraf S. **Colloid solutions for fluid resuscitation.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD001319.
44. Liberati A, Moja L, Moschetti I, Gensini GF, Gusinu R. **Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients.** *Intern Emerg Med.* 2006;1(3):243-5.
45. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. **A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit.** *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2247-56.
46. Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G. **Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Albumin Reviewers.** *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001208.