



DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA



OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO DEL DENGUE, EL CHIKUNGUÑA Y EL ZIKA

Washington, D.C., 2021

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika

© Organización Panamericana de la Salud, 2021

ISBN: 978-92-75-32418-9 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32419-6 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Forma de cita propuesta: Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275324196>.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/VT/2021

Índice

Prefacio	v
Agradecimientos	vi
Resumen	vii
Justificación	vii
Objetivo.....	vii
Metodología.....	vii
Recomendaciones	viii
Siglas	xii
PARTE I. Introducción	1
Antecedentes	1
Alcance y usuarios	2
Marco teórico y justificación	3
Objetivos y población diana.....	4
Cómo usar estas directrices	4
Actualización de las directrices	4
PARTE II. Metodología	5
Composición del grupo de elaboración de las directrices.....	5
Declaración de conflictos de intereses	5
Declaración de independencia editorial.....	5
Definición de los alcances y objetivos de las directrices de práctica clínica	5
Decisión sobre el desarrollo <i>de novo</i> o adaptación	6
Formulación de las preguntas clínicas.....	6
Identificación y graduación de los desenlaces de las directrices de práctica clínica	6
Búsqueda y resumen de la evidencia	6
PARTE III. Recomendaciones	10
PREGUNTA 1. ¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos permiten diferenciar las arbovirosis entre sí y de otras enfermedades febriles?	10
Resumen de la evidencia	10
PREGUNTA 2. ¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos deben utilizarse para identificar pacientes con riesgo de evolución a enfermedad grave (signos de alarma)?.....	12
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel.....	12
PREGUNTA 3. ¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos deben utilizarse para identificar pacientes que requieren manejo intrahospitalario?	14
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel.....	14
PREGUNTA 4. En pacientes con diagnóstico de arbovirosis, ¿debe utilizarse un esquema de hidratación oral intensa?	16
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel.....	16
PREGUNTA 5. En pacientes con dengue y signos de alarma, ¿debe indicarse hidratación parenteral? ..	18
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel.....	18

PREGUNTA 6. En pacientes con arbovirosis que reciben hidratación parenteral, ¿debe iniciarse la reanimación con cristaloides o coloides?	20
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel	20
PREGUNTA 7. En pacientes con dengue y trombocitopenia, ¿debe indicarse la transfusión de hemocomponentes (concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado)?	22
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel	22
PREGUNTA 8. En pacientes con arbovirosis, ¿qué intervenciones farmacológicas pueden indicarse para el manejo de los síntomas?.....	24
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel	24
PREGUNTA 9. En pacientes con arbovirosis grave, ¿debe indicarse tratamiento con esteroides sistémicos?	26
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel	26
PREGUNTA 10. En pacientes con arbovirosis grave ¿debe indicarse tratamiento con inmunoglobulinas?	27
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel	27
PREGUNTA 11. ¿Debe indicarse el uso de preservativo a fin de evitar la transmisión no vectorial del virus del Zika?.....	28
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel	28
PREGUNTA 12. ¿Debe indicarse la supresión de la lactancia materna en mujeres con sospecha de infección por el virus del Zika?	29
Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel	29
PARTE IV. Plan de implementación	30
REFERENCIAS	32
ANEXOS	35
ANEXO 1. Profesionales que colaboraron en la elaboración de las directrices	36
ANEXO 2. Resumen del análisis de conflictos de intereses	39
ANEXO 3. Preguntas clínicas PICO	40
ANEXO 4. Cuadros de resumen de resultados	45
ANEXO 5. Cuadros GRADE de evidencia a recomendaciones	82

Prefacio

En esta publicación se integran por primera vez el diagnóstico clínico y el tratamiento de las tres arbovirosis más importantes de la Región de las Américas y del mundo: el dengue, el chikunguña y el zika.

La forma en que se presentan estas directrices difiere notablemente de las guías clínicas publicadas anteriormente, ya que en su elaboración se han seguido rigurosamente los pasos de la metodología de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE), por lo que podemos considerar que son las primeras directrices GRADE para el manejo clínico de estas tres arbovirosis en las Américas.

Los grupos de expertos involucrados en su elaboración combinaron con gran maestría los conocimientos científicos acumulados en la práctica médica de la Región con los resultados de una exhaustiva revisión sistemática que encontró las principales y mejores evidencias publicadas en la bibliografía especializada internacional sobre estas enfermedades.

El personal médico, los profesionales de enfermería, los trabajadores de la salud y los científicos en general que consulten estas directrices encontrarán, de una forma clara y sencilla, respuestas a preguntas clave sobre población, intervención, comparador y resultado (preguntas PICO) relacionadas con el diagnóstico y el manejo clínico de estas tres enfermedades. Además, se indican las referencias bibliográficas en las que se consultó la evidencia científica que permitió a los expertos formular recomendaciones encaminadas a mejorar el manejo clínico.

La elaboración de estas directrices se inscribe en la labor que desempeñan la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los países de la Región desde hace varios años para disminuir la gravedad de estas enfermedades y prevenir la muerte como una primera prioridad. Es necesario reconocer que existe un complejo panorama epidemiológico, en el cual la presencia de múltiples factores determinantes sociales y ambientales favorecen la dinámica de transmisión y ocasionan brotes y epidemias en los países de la Región todos los años, a pesar de los incansables esfuerzos desplegados para evitarlos y controlarlos.

El proceso de investigación y elaboración de las directrices fue largo y complejo, y contó con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de expertos y estudiosos de la metodología GRADE y del Grupo Técnico Internacional de expertos en enfermedades arbovirales (GT-Arbovirus Internacional). Gracias a ellos, a su compromiso y dedicación, se pudo dar respuesta a la totalidad de las preguntas formuladas al inicio del proceso de elaboración y formular recomendaciones específicas con la mayor evidencia posible.

Esperamos que los lectores puedan disponer de unas directrices en línea que faciliten la resolución de muchas de las dudas e interrogantes más demandantes en el diagnóstico y manejo clínico de las arbovirosis (dengue, chikunguña y zika) con el objetivo de prevenir la gravedad y la muerte, que es la idea principal de la presente publicación.

Finalmente, hay que recordar que el manejo clínico es solo uno de los componentes de las estrategias de gestión integrada para la prevención y el control de las arbovirosis, y que es necesario actuar simultáneamente en la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico de laboratorios, el control integrado de vectores, el ambiente, y la promoción y comunicación social, a fin de poder lograr el mayor impacto posible en su prevención y control.



Agradecimientos

La Organización Panamericana de la Salud desea agradecer a todos los profesionales que de una u otra manera colaboraron y compartieron sus conocimientos en el proceso de elaboración de la presente publicación. En el anexo 1 se presenta una lista detallada de estos profesionales.

Se quiere agradecer de manera especial a los doctores Raman Velayudhan de la Organización Mundial de la Salud y a Luis Gerardo Castellanos de la Organización Panamericana de la Salud por el respaldo brindado durante todo el proceso de elaboración de estas directrices.

La revisión y edición final de esta publicación estuvo a cargo de los doctores Gamaliel Gutiérrez y José Luis San Martín, ambos de la Organización Panamericana de la Salud.

Resumen

Justificación

El dengue, el chikunguña y el zika son enfermedades virales transmitidas por artrópodos (arbovirosis) que representan una constante amenaza a la salud pública en todo el mundo. En las Américas, la fiebre del dengue es la arbovirosis de mayor importancia y uno de los motivos más frecuentes de consulta médica. La fiebre del chikunguña y la del Zika también están presentes en las Américas, aunque en la actualidad el número de casos producidos por ambas es mucho menor que los notificados por la fiebre del dengue. Sin embargo, las tres arbovirosis (dengue, chikunguña y zika) pueden producir un cuadro clínico similar, particularmente en los primeros días de iniciada la enfermedad. Esta similitud representa un desafío para establecer el diagnóstico clínico por parte del personal de salud a cargo de la atención del caso, lo que puede llevar a un inadecuado manejo del caso y causar la muerte del paciente. A esta dificultad clínica, se suma la reacción cruzada entre los anticuerpos de tipo inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG) de los virus del dengue y del Zika, lo que complica la confirmación por el laboratorio y compromete, en consecuencia, la vigilancia epidemiológica¹.

Ante esta situación, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con el apoyo de expertos clínicos de diferentes países y del Grupo Técnico Internacional de expertos en enfermedades arbovirales (GT-Arbovirus Internacional), ha elaborado y publicado varias guías e instrumentos sobre el diagnóstico clínico y manejo del dengue, el chikunguña y el zika². Esos documentos han sido de gran apoyo para el personal de salud al cargo de la atención de casos con sospecha de arbovirosis. Sin embargo, es importante mencionar que su elaboración se basó en la opinión de expertos y en la búsqueda de evidencia científica.

Dada la alta carga de enfermedad que representan el dengue, el chikunguña y el zika para los servicios de salud de los países y territorios de las Américas, así como el constante avance de información científica disponible, se hizo necesario elaborar unas directrices de práctica clínica que comprendieran las tres arbovirosis. Esta publicación brinda información científica actualizada y confiable, y se ha elaborado con base en la metodología GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones)³, mediante la respuesta a preguntas clave sobre el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika, todo con la finalidad de evitar la progresión a formas graves de las enfermedades y eventos mortales.

Objetivo

Estas directrices tienen por objetivo formular recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika en la Región de las Américas.

Metodología

Las presentes directrices de práctica clínica fueron confeccionadas siguiendo los métodos de elaboración de directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴. De forma general, se conformó un grupo multidisciplinario para su elaboración compuesto por expertos temáticos, epidemiológicos y metodológicos y, asimismo, por usuarios. Dado que no se identificaron otras directrices o guías que pudieran adaptarse, las directrices se desarrollaron *de novo*. Se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas y estudios primarios hasta julio del 2018, en diversas bases electrónicas de datos (PubMed, EMBASE, Cochrane) y mediante búsqueda manual.

Posteriormente, se elaboraron la síntesis y los perfiles de evidencia mediante el enfoque GRADE. Las recomendaciones fueron graduadas en un panel de expertos en arbovirosis. Las directrices fueron evaluadas por pares temáticos

¹ Organización Panamericana de la Salud. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31448>.

² Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ª ed. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>.

³ Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices, 2.ª ed. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>.

⁴ Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices, 2.ª ed. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>.

y metodológicos. Todos los participantes del panel y del grupo de elaboración de las directrices firmaron una declaración de conflicto de intereses, la cual fue analizada por el grupo de orientación de las directrices.

Recomendaciones

Las presentes directrices brindan recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos. Las siguientes recomendaciones conciernen a individuos con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por arbovirus (dengue, chikunguña o zika).

1	¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos permiten diferenciar las arbovirosis entre sí y de otras enfermedades febriles?		Grado de recomendación: NO APLICA
Resumen			
En el siguiente cuadro se detallan los hallazgos clínicos y de laboratorio potencialmente útiles para orientar el diagnóstico ante la sospecha de infección por arbovirus.			
Calidad de la evidencia	Manifestaciones de arbovirosis		
ALTA (hallazgos que las diferencian)	Erupción Conjuntivitis Artralgias (dengue o chikunguña) Mialgias o dolores óseos (dengue o chikunguña) Hemorragias (incluye sangrado en piel, mucosas o ambas) (dengue o chikunguña) Trombocitopenia (dengue) Aumento progresivo del hematocrito (dengue) Leucopenia (dengue) Cefalea (dengue) Prurito (zika)		
MODERADA (hallazgos que probablemente las diferencian)	Acumulación de líquidos Artritis (chikunguña) Escalofríos (dengue o chikunguña) Disgeusia (dengue)		
BAJA (hallazgos que podrían diferenciarlas)	Astenia Dolor retroocular		
Calidad de la evidencia	Manifestaciones del dengue	Manifestaciones del chikunguña	Manifestaciones del zika
ALTA (hallazgos que las diferencian)	Trombocitopenia Aumento progresivo del hematocrito Leucopenia	Artralgias	Prurito
MODERADA (hallazgos que probablemente las diferencian)	Anorexia o hiporexia Vómitos Dolor abdominal Escalofríos Hemorragias (incluye sangrado en piel, mucosas o ambas)	Erupción Conjuntivitis Artritis Mialgias o dolores óseos	Erupción Conjuntivitis
BAJA (hallazgos que podrían diferenciarlas)	Dolor retroocular Hepatomegalia Cefalea Diarrea Disgeusia Tos Elevación de las transaminasas Prueba de torniquete positiva	Hemorragias (incluye sangrado en piel, mucosas o ambas)	Adenopatías Faringitis u odinofagia

2	¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos deben utilizarse para identificar pacientes con riesgo de evolución a enfermedad grave (signos de alarma)?	Grado de recomendación: CONDICIONAL
Resumen		
<p>Se sugiere utilizar los siguientes signos de alarma para identificar a los pacientes con riesgo incrementado de evolución a dengue grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dolor abdominal: progresivo hasta ser continuo o sostenido e intenso y al final de la etapa febril – Trastorno del sensorio: irritabilidad, somnolencia y letargo – Sangrado de mucosas: gingivorragia, epistaxis, 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, al final de la etapa febril – Hepatomegalia: mayor de 2 cm por debajo del reborde costal y de instalación brusca – Vómitos: persistentes (tres o más en una hora o cuatro en seis horas) <p>Calidad de la evidencia sobre la relación entre los factores pronósticos recomendados y el riesgo de enfermedad grave: MODERADA a ALTA ◎◎◎○</p>		

3	¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos deben utilizarse para identificar pacientes que requieren manejo intrahospitalario?	Grado de recomendación: CONDICIONAL
Resumen		
<p>Se sugiere utilizar los siguientes criterios de hospitalización en los pacientes con dengue:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dengue con signos de alarma (véase la recomendación 2) – Dengue con criterios de enfermedad grave, según la definición de la OMS del 2009⁵ – 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 <p>Calidad de la evidencia: BAJA a ALTA (según el factor pronóstico) ◎◎○○</p>		

4	En pacientes con diagnóstico de arbovirosis, ¿debe utilizarse un esquema de hidratación oral intensa?	Grado de recomendación: FIRME
Resumen		
<p>Se recomienda utilizar un esquema de hidratación oral intensa en pacientes con dengue para disminuir la progresión a formas graves y la aparición de complicaciones por esta enfermedad.</p> <p>Calidad de la evidencia: BAJA ◎◎○○</p> <p><i>La recomendación FIRME no se adapta a ninguna de las situaciones paradigmáticas propuestas para emitir recomendaciones FIRMES 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 FIRME.</i></p>		

5	En pacientes con dengue y signos de alarma, ¿debe indicarse hidratación parenteral?	Grado de recomendación: FIRME
Resumen		
<p>Se recomienda indicar hidratación parenteral en los pacientes con dengue y, al menos, un signo de alarma.</p> <p>Calidad de la evidencia: MUY BAJA ◎○○○</p> <p><i>La recomendación FIRME se sustenta en la primera situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FIRME con certeza BAJA de la evidencia (posibles beneficios en contexto de una situación potencialmente catastrófica).</i></p>		

⁵ Organización Panamericana de la Salud, Programa Especial para la Investigación y Capacitación de Enfermedades Tropicales. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control de [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2010. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31071>.

6	En pacientes con arbovirosis que reciben hidratación parenteral, ¿debe iniciarse la reanimación con cristaloides o coloides?	Grado de recomendación: FIRME
----------	---	--------------------------------------

Resumen

Se recomienda usar cristaloides en lugar de coloides en el manejo inicial de los pacientes en choque por dengue.
Calidad de la evidencia en el efecto: BAJA ◎○○○
La recomendación FIRME se sustenta en la tercera situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FIRME con certeza BAJA de la evidencia (potencial equivalencia de efectos beneficiosos, pero una opción es más segura o menos costosa).

7	En pacientes con dengue y trombocitopenia, ¿debe indicarse la transfusión de hemocomponentes (concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado)?	Grado de recomendación: FIRME
----------	---	--------------------------------------

Resumen

Se recomienda no transfundir hemocomponentes (concentrado de plaquetas o plasma fresco congelado) a los pacientes con dengue y trombocitopenia.
 La recomendación aplica a todos los pacientes con dengue y trombocitopenia, independientemente del recuento plaquetario. La recomendación no aplica a los pacientes con hemorragia u otras condiciones adicionales que predisponen al sangrado (por ejemplo, embarazo). En dichas situaciones debe considerarse la indicación de transfusión de hemocomponentes.
Calidad de la evidencia: MUY BAJA ◎○○○
La recomendación FIRME se sustenta en la segunda situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FIRME con certeza BAJA de la evidencia (incertidumbre sobre los beneficios con certeza MODERADA o ALTA en daños).

8	En pacientes con arbovirosis, ¿qué intervenciones farmacológicas pueden indicarse para el manejo de los síntomas?	Grado de recomendación: CONDICIONAL
----------	--	--

Resumen

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

Intervención farmacológica	Dosis en pediatría	Dosis en adultos
Paracetamol (por vía oral)	10 mg/kg de peso corporal cada 6 horas Dosis máxima diaria: 60 mg/kg	500 mg cada 6 horas Dosis máxima diaria: 4 g
Metamizol (por vía oral)	10 mg/kg de peso corporal cada 6 horas	500 mg cada 6 horas

Calidad de la evidencia: MUY BAJA a BAJA ◎○○○

9	En pacientes con arbovirosis grave, ¿debe indicarse tratamiento con esteroides sistémicos?	Grado de recomendación: CONDICIONAL
----------	---	--

Resumen

Se sugiere no administrar esteroides sistémicos a los pacientes en choque por dengue.
Calidad de la evidencia: MUY BAJA ◎○○○
No se identificó evidencia confiable a fin de determinar el impacto de esta intervención en pacientes con dengue grave sin choque, zika o chikunguña.

10	En pacientes con arbovirosis grave, ¿debe indicarse tratamiento con inmunoglobulinas?	Grado de recomendación: CONDICIONAL
-----------	--	--

Resumen

Se sugiere no indicar inmunoglobulinas para el tratamiento del dengue grave.
Calidad de la evidencia: MUY BAJA ◎○○○
No se identificó evidencia confiable a fin de determinar el impacto de esta intervención en pacientes con zika o chikunguña.

11	¿Debe indicarse el uso de preservativo a fin de evitar la transmisión no vectorial del virus del Zika?	Grado de recomendación: FIRME
Resumen		
<p>Se recomienda el uso del preservativo para la prevención de la transmisión sexual de la infección por el virus del Zika.</p> <p>Calidad de la evidencia: MUY BAJA ⊙○○○</p> <p><i>La recomendación FIRME no se adapta a ninguna de las situaciones paradigmáticas propuestas para emitir recomendaciones FIRMES con BAJA certeza de la evidencia; sin embargo, teniendo en cuenta que la intervención no es costosa, es fácil de implementar y que demostró funcionar en la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual, el panel decidió emitir una recomendación FIRME.</i></p>		
12	¿Debe indicarse la supresión de la lactancia materna en mujeres con sospecha de infección por el virus del Zika?	Grado de recomendación: FIRME
Resumen		
<p>Se recomienda mantener la lactancia materna en las pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por el virus del Zika.</p> <p>Calidad de la evidencia: MUY BAJA ⊙○○○</p> <p><i>La recomendación FIRME se sustenta en la segunda situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FIRME con certeza BAJA de la evidencia (beneficios dudosos con daños establecidos).</i></p>		

Siglas

AINE	antiinflamatorios no esteroideos
GRADE	clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones
HR	cociente de riesgos instantáneos
IC	intervalo de confianza
IgG	inmunoglobulina G
IgM	inmunoglobulina M
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	razón de momios
PICO	preguntas sobre el paciente, la intervención, la comparación y el resultado
RD	riesgo diferencial
RR	riesgo relativo
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

PARTE I. Introducción

Las directrices basadas en la evidencia constituyen, en la actualidad, una de las herramientas más útiles para mejorar la salud pública y la práctica clínica, ofrecer intervenciones con pruebas sólidas de eficacia, evitar riesgos innecesarios, utilizar razonablemente los recursos, disminuir la variabilidad clínica y, en esencia, mejorar la salud y garantizar una atención de calidad, razón de ser de los sistemas y servicios de salud (1).

Su elaboración, a partir de la metodología propuesta por el grupo de trabajo para la clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés) (2), se apoya en el desarrollo de revisiones sistemáticas rigurosas y el adecuado resumen del cuerpo de la evidencia. La metodología GRADE incorpora, además del análisis de la calidad de la evidencia, la evaluación de la eficacia de las intervenciones recomendadas y el balance entre sus consecuencias deseables y las indeseables, aspectos como los valores y las preferencias de los individuos o poblaciones que se benefician de ellas, la utilización de los recursos para la implementación de las recomendaciones y los costos para el sistema de salud, entre otros.

Esta publicación fue elaborada siguiendo esta metodología, con el objetivo de brindar a los profesionales de la salud unas directrices para el manejo de los pacientes con arbovirosis. En la primera parte (I) se presentan los antecedentes de las directrices, se describen el alcance y los usuarios, el marco teórico y la justificación, así como el objetivo y la población diana. En la segunda parte (II) se expone la metodología utilizada para la elaboración de las directrices. La tercera parte (III) contiene las preguntas y las recomendaciones formuladas en respuesta a ellas, con un resumen de los juicios emitidos por el panel como justificación. En la cuarta parte (IV) se presentan estrategias relacionadas con la actualización e implementación. La sección de anexos contiene información adicional relacionada con el proceso de construcción de las recomendaciones (la descripción detallada de las preguntas sobre el paciente, la intervención, la comparación y el resultado [formato PICO, por su sigla en inglés], los cuadros de resumen de los resultados y los cuadros GRADE de traspaso de evidencias a recomendaciones) y se detalla la composición del grupo de elaboración.

Antecedentes

Las enfermedades arbovirales representan una amenaza constante a la salud pública en todo el mundo. En las Américas, el dengue es la arbovirosis de mayor relevancia y la más frecuente. Esta enfermedad es causada por el virus del dengue, del cual se conocen hasta la fecha cuatro serotipos distintos (DENV 1, 2, 3 y 4) (3). La forma de transmisión más común es por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* (4), el cual está presente en casi todos los países y territorios de las Américas. Desde la reintroducción del dengue en las Américas a inicios de la década de 1980, el número de casos producidos por esta enfermedad ha aumentado de manera exponencial, con epidemias que ocurren de manera cíclica cada 3 a 5 años (5). En el año 2019 se registró el mayor número de casos de dengue ocurridos en las Américas; fueron más de 3,1 millones, que incluyeron 28 000 casos graves y 1766 muertes (6). Además, los cuatro serotipos del virus del dengue que circulan en las Américas y en varios países lo hacen de forma simultánea, lo que aumenta el riesgo de aparición de epidemias y formas graves de esta enfermedad. Sumada a esta compleja situación, se encuentra la presencia simultánea de otras arbovirosis, tales como la fiebre del chikunguña y la del Zika, ambas transmitidas por el mismo vector.

La fiebre del chikunguña es causada por el virus del chikunguña. Esta enfermedad fue introducida en las Américas a finales del 2013. La propagación por el resto del continente se dio de forma rápida y se extendió a casi todos los países de la Región. A finales del 2014 se habían notificado 1,09 millones de casos. Aunque su incidencia ha disminuido en los años recientes, la enfermedad continúa presente en las Américas. En el 2019 se notificaron

poco más de 181 casos debidos a esta enfermedad (7). La fiebre del Zika es causada por el virus del Zika. El primer registro de transmisión autóctona de esta enfermedad en las Américas ocurrió en marzo del 2014 en la Isla de Pascua (Chile). Sin embargo, en mayo del 2015 se comenzó a observar en Brasil un creciente número de casos de esta enfermedad acompañados de un número significativo de casos de malformaciones congénitas, lo que llevó a que la OMS declarara una emergencia de salud pública de importancia internacional el 1 de febrero del 2016. A finales del 2016 se registraron un poco más de 650 000 casos de fiebre del Zika en las Américas. Al igual que lo que sucedió con la fiebre del chikunguña, el número registrado de casos producidos por el virus del Zika ha disminuido recientemente, con un total de 35 914 casos en todo el continente a fines del 2019 (8).

Las tres arbovirosis (dengue, chikunguña y zika) pueden producir un cuadro clínico similar, particularmente en los primeros días desde el inicio de la enfermedad. Esta similitud representa un desafío para establecer un diagnóstico clínico por parte del personal de salud a cargo de la atención del caso, lo que puede llevar a un inadecuado manejo del caso y a desenlaces mortales. Sumada a esta dificultad clínica, se suma la reacción cruzada entre los anticuerpos de tipo inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG, respectivamente) del dengue y el zika, lo que complica la confirmación por el laboratorio y compromete la vigilancia epidemiológica (9).

Ante esta situación, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con el apoyo de expertos clínicos de diversos países y del Grupo Técnico Internacional de expertos en enfermedades arbovirales (GT-Arbovirus Internacional), ha desarrollado guías e instrumentos para el diagnóstico y el manejo clínico del dengue, el chikunguña y el zika. En el 2010 se publicó la primera edición de las guías de dengue para la atención de enfermos en la Región de las Américas (10). Luego, en el 2016, se publicó una segunda edición de esa guía, la cual incorporó nuevos elementos del abordaje de la enfermedad que no se contemplaron en la primera edición, tales como dengue en el embarazo, en el recién nacido y en el adulto mayor, así como dengue y la presencia de enfermedades concomitantes (infecciones asociadas, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda y enfermedades osteoarticulares). En esta segunda edición también se abordaron elementos relacionados con la vigilancia epidemiológica, el agente etiológico, el diagnóstico por laboratorio y la reorganización de los servicios de salud en situaciones de brote o epidemia en las diferentes esferas de la atención médica (11). En el 2011 se publicó el documento Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikunguña en las Américas (12). Posteriormente, en el 2017, se publicó el Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis, el cual incluyó información relevante sobre dengue, chikunguña y zika, así como otras arbovirosis de importancia en la salud pública de las Américas (9). A pesar de que estos documentos han sido de gran apoyo para el personal de salud, la elaboración se basó en la opinión de expertos y la búsqueda de evidencia científica.

Dada la carga de enfermedad que representan el dengue, el chikunguña y el zika en las Américas, así como el constante avance de información científica disponible, se hizo necesario contar con unas nuevas directrices de práctica clínica que contengan información científica actualizada y que, a la vez, integren en una sola publicación a las tres enfermedades. Además, las directrices aquí presentadas se han desarrollado siguiendo la metodología GRADE, respondiendo a preguntas clave sobre el diagnóstico clínico y el tratamiento para el dengue, el chikunguña y el zika, todo con la finalidad de evitar la progresión a formas graves de las enfermedades y a desenlaces mortales.

Alcance y usuarios

Las presentes directrices de práctica clínica brindan recomendaciones basadas en evidencia para pacientes pediátricos, adultos jóvenes, adultos mayores y mujeres embarazadas expuestos, con sospecha o con diagnóstico confirmado de enfermedad de dengue, chikunguña o zika.

Las recomendaciones están dirigidas a los profesionales de la salud, incluidos médicos generales, médicos residentes, médicos especialistas (pediatras, internistas, infectólogos, ginecoobstetras y emergenciólogos, entre otros) y personal de enfermería, así como a estudiantes de medicina y de enfermería, quienes de una u

otra forma están involucrados en la atención de pacientes con sospecha de dengue, chikunguña o zika. Estas directrices también se dirigen a los administradores de las unidades de salud y a los jefes de los programas nacionales de prevención y control de enfermedades arbovirales, quienes tienen la responsabilidad de facilitar el proceso de implementación de esta publicación.

Marco teórico y justificación

El dengue, el chikunguña y el zika son enfermedades infecciosas virales que representan una alta carga para los servicios de salud de los países en todo el mundo (13-17). Las tres enfermedades son transmitidas por artrópodos (arbovirosis), y el mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector responsable de su transmisión. Además de compartir el mismo vector, las manifestaciones clínicas que producen las tres arbovirosis también son similares, lo que para el personal médico al cargo de la atención de los casos constituye un desafío para hacer un diagnóstico clínico adecuado y, por ende, dificultades para establecer un tratamiento apropiado, lo que puede llevar a un desenlace mortal.

En las Américas, el dengue es la arbovirosis que causa el mayor número de casos, lo que representa una alta demanda en los servicios de salud, así como una gran carga económica para los sistemas de salud de los países de las Américas (16, 17). Sin embargo, la circulación simultánea del virus del chikunguña y del Zika debe poner en alerta constante al personal de salud al cargo de la atención de los casos con sospecha de arbovirosis.

Ante esta situación epidemiológica compleja, en la cual circulan de forma simultánea, al menos, tres arbovirosis, se hizo necesario que la OPS, junto a los Estados Miembros, establecieran un abordaje integral de estas enfermedades arbovirales. De esta manera, sobre la base de más de 15 años de experiencia del trabajo con la Estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue (EGI-dengue), en el 2016 se aprobó la resolución CD55.R6 (18), la cual insta a los Estados Miembros a adoptar la Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales (EGI-arbovirus) (19, 20).

La EGI-arbovirus establece cuatro líneas estratégicas de acción:

1. Promover un enfoque integrado para la prevención y el control de las arbovirosis.
2. Fortalecer los servicios de salud en cuanto a su capacidad para el diagnóstico diferencial y el manejo clínico de las arbovirosis.
3. Evaluar y fortalecer la capacidad de vigilancia y el control integrado de los vectores en los países.
4. Establecer y fortalecer la capacidad técnica de la Red de Laboratorios de Diagnóstico de Arbovirus en la Región de las Américas (RELDA).

En el marco de trabajo de la segunda línea estratégica de acción, la OPS ha llevado a cabo numerosas acciones destinadas al fortalecimiento de las capacidades técnicas nacionales en materia de diagnóstico clínico y manejo de casos de dengue, chikunguña y zika. Para este fin, se elaboró y publicó la segunda edición de las guías clínicas de la OPS sobre el dengue, además del instrumento para el diagnóstico y la atención de pacientes con sospecha de arbovirosis (9, 11). La elaboración de esos documentos se acompañó de un proceso de capacitación, tanto en el nivel regional como nacional. Sin embargo, es importante mencionar que esos documentos elaborados y publicados, a pesar de basarse en bibliografía especializada científica publicada y en la experiencia de expertos clínicos de diferentes países de las Américas, no siguieron la metodología GRADE para su desarrollo, recomendada por la OPS y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la actualidad para la publicación de directrices clínicas.

La circulación simultánea y la constante amenaza a la salud pública que representan el dengue, el chikunguña y el zika en la Región, así como el rápido avance de publicaciones científicas relacionadas con el diagnóstico clínico, el diagnóstico clínico diferencial y el tratamiento de las tres arbovirosis, hicieron plantear la necesidad de elaborar unas nuevas directrices de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de estas arbovirosis.

Las directrices aquí presentadas no solo incluyen las tres arbovirosis (dengue, chikunguña y zika), sino que también han sido elaboradas por un panel de expertos clínicos de distintos países, todos ellos convocados por la OPS. Además, se desarrollaron siguiendo la metodología GRADE, lo que garantiza el uso de la información científica más reciente y disponible hasta el momento de su elaboración.

Objetivos y población diana

Estas directrices de práctica clínica se elaboraron con el objetivo de presentar las estrategias, los recursos y las capacidades disponibles para el manejo de los pacientes con arbovirosis en las Américas y en el mundo.

Cómo usar estas directrices

Para cada pregunta clínica se presenta un grupo de recomendaciones y buenas prácticas que brindan indicaciones de manejo de las arbovirosis. Cada recomendación presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE:

Juicio	Características
MUY ALTA ●●●●	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
ALTA ●●●○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
BAJA ●●○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
MUY BAJA ●○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Además, se indica la fuerza de cada recomendación acorde al sistema GRADE:

Fuerza de la recomendación	Significado
FIRME a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO.
CONDICIONAL a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO.
CONDICIONAL en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO.
FIRME en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO.

Actualización de las directrices

Las recomendaciones de estas directrices deben actualizarse cuando se disponga de nueva evidencia que modifique las recomendaciones aquí anotadas.

El proceso de actualización de las directrices se realizará con base en las siguientes etapas:

- Confección de un panel de expertos temáticos.
- Evaluación por parte del panel de expertos temáticos de los temas o preguntas que pueden necesitar actualización o requerir añadir preguntas no consideradas en la versión anterior de las directrices.
- Revisión sistemática de la bibliografía especializada sobre aquellas preguntas o temas seleccionados o sobre las preguntas adicionales incorporadas.
- Considerando la evidencia identificada, el panel de expertos temáticos, en conjunto con los metodólogos, decidirán cuáles de las recomendaciones originales se actualizarán.

El proceso de resumir la evidencia y traspasarla a las recomendaciones seleccionadas que deben actualizarse, e incorporar las preguntas, será el mismo que fue descrito en las directrices originales.

PARTE II. Metodología

Esta sección se adaptó de la plantilla de notificación de guías basadas en la evidencia que se encuentra en la directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías basadas en la evidencia (1).

Composición del grupo de elaboración de las directrices

El grupo de elaboración contó con la participación de expertos temáticos en arbovirosis y expertos en metodología para el desarrollo de las directrices de práctica clínica con la metodología GRADE. En el anexo 1 se presenta la composición íntegra del grupo.

En la elaboración de las directrices participaron tres grupos. En primer lugar, el grupo de elaboración (miembros de la OPS) cumplió las funciones de organización, dirección y coordinación. En segundo lugar, el grupo de expertos, seleccionado entre notables profesionales con experiencia en el diagnóstico clínico, manejo y tratamiento de las arbovirosis, cuyas funciones consistieron en: 1) formular las preguntas relevantes que debían ser contestadas, 2) brindar soporte al equipo metodológico en la búsqueda y selección de la evidencia que se utilizaría en la resolución de los interrogantes, 3) formular las recomendaciones en respuesta a las preguntas planteadas y 4) participar en el proceso de redacción del documento definitivo. Por último, el grupo de metodólogos fue seleccionado a instancias de las áreas especializadas de la OPS y sus funciones consistieron en: 1) brindar soporte metodológico al grupo de expertos a la hora de formular las preguntas, 2) realizar revisiones sistemáticas de la bibliografía especializada con el objetivo de recopilar la evidencia necesaria para contestar las preguntas planteadas, 3) resumir la evidencia, 4) brindar soporte metodológico al grupo de expertos para la formulación de las recomendaciones y 5) participar del proceso de redacción de las directrices definitivas.

Declaración de conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo de elaboración de las directrices y del panel de expertos, así como las personas que participaron tanto en la colaboración experta como en la revisión externa, firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los coordinadores generales de las directrices revisaron todas las declaraciones con el fin de detectar algún conflicto que pudiera afectar los juicios de valor y las recomendaciones. Todos los involucrados declararon no tener conflictos de intereses frente a la formulación de las recomendaciones, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre la temática ni haber recibido donaciones o prestaciones por parte de los grupos de interés. De forma general, no se constató ningún conflicto con potencial para introducir sesgo a las recomendaciones de las directrices. El análisis de los conflictos se presenta en el anexo 2.

Declaración de independencia editorial

La OPS brindó acompañamiento durante la elaboración de la presente publicación, a fin de garantizar la transferibilidad y la aplicabilidad de su contenido en el ámbito clínico. El grupo de elaboración se encargó, de manera independiente, del trabajo científico de investigación y de la formulación de las recomendaciones.

Definición de los alcances y objetivos de las directrices de práctica clínica

La OPS definió los alcances y objetivos de estas directrices con el propósito de servir de apoyo a los profesionales de la salud, para permitirles brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia. Revisada la bibliografía especializada pertinente, el grupo de elaboración redactó un documento con los temas

y subtemas, los objetivos, los antecedentes y la justificación para elaborar estas directrices de práctica clínica; se tuvo en cuenta la heterogeneidad en la práctica clínica, la disponibilidad de nueva evidencia, la existencia de nuevas opciones terapéuticas, la utilización inadecuada de los recursos y los problemas de calidad en la práctica derivados de la atención de salud. También se definieron los temas abordados y no abordados, la población objeto de las directrices y los aspectos clínicos centrales.

El objetivo de estas directrices es actualizar, ordenar y valorar las recomendaciones sobre el manejo de los pacientes con arbovirosis. Fue impulsada por la OPS, buscando favorecer la interacción técnica y científica sobre este asunto en los países de la Región.

Estas directrices ponen a disposición de los Estados Miembros y de sus asociados la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones, con el fin de reducir la morbilidad por arbovirosis, además de contribuir al control de esta enfermedad desatendida, considerada un problema de salud pública.

Decisión sobre el desarrollo *de novo* o adaptación

Se realizó un análisis de la calidad y la pertinencia clínica de las directrices y guías existentes y no se encontraron publicaciones susceptibles de ser adaptadas. Se procedió entonces a elaborar unas directrices *de novo*.

Formulación de las preguntas clínicas

El grupo de elaboración de las directrices, conformado por expertos temáticos y epidemiólogos, revisó los aspectos clínicos relevantes que debían ser abordados y formuló preguntas específicas mediante su estructuración en formato PICO. Las preguntas se formularon en una reunión presencial celebrada en San Salvador del 7 al 9 de agosto del 2018. Las preguntas PICO se encuentran en el anexo 3.

Identificación y graduación de los desenlaces de las directrices de práctica clínica

El grupo de elaboración de las directrices hizo un ejercicio de priorización de los desenlaces con el ánimo de señalar los que resultaban clave y debían ser incluidos. Se identificaron y priorizaron los desenlaces clínicos de seguridad, eficacia y calidad de vida, además de todos los que fueren importantes para los pacientes.

Cada desenlace fue clasificado como “crítico”, “importante no crítico” y “no importante” para los pacientes, acorde a una escala de nueve unidades propuesta por el grupo GRADE (21-23).

Búsqueda y resumen de la evidencia

REVISIONES SISTEMÁTICAS

El equipo metodológico llevó a cabo revisiones sistemáticas rápidas con el objetivo de recopilar toda la evidencia disponible en respuesta a las preguntas planteadas. Para ello se estructuró una búsqueda por etapas. En todas las búsquedas se incluyó toda la evidencia disponible hasta el 21 de marzo del 2019. En la primera etapa, la búsqueda estuvo destinada a encontrar directrices o guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas que respondieran preguntas iguales o similares a las planteadas, con el fin de extraer estudios primarios. La búsqueda se realizó en Medline (PubMed), Scielo, Google Scholar y Epistemonikos. Se registraron todas las citas bibliográficas de las directrices o guías y revisiones sistemáticas recuperadas y se valoró la inclusión de todos los estudios primarios potencialmente relevantes según el título. La segunda etapa de búsqueda estuvo destinada a encontrar estudios primarios no incluidos en las directrices o guías y revisiones sistemáticas de la primera etapa. Para ello, se realizó una búsqueda en Medline (PubMed), Embase, SciELO y Google Scholar.

Se valoró la inclusión de todas las publicaciones relevantes identificadas como estudios primarios. En una tercera etapa se envió al grupo de expertos una lista con todas las publicaciones seleccionadas y se les solicitó que evaluaran la existencia de bibliografía adicional relevante además de las referencias halladas.

Todos los estudios identificados y considerados como potencialmente relevantes por el título fueron analizados en paralelo por dos metodólogos, para decidir si convenía incluirlos. Las discrepancias se resolvieron mediante deliberación.

Los términos de búsqueda universales (para todas las etapas y preguntas) fueron: (Dengue *or* Zika *or* Chikungunya). Según la etapa y la pregunta, se agregaron términos adicionales según se consideró necesario.

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

Para las manifestaciones clínicas que diferenciaron entre distintas arbovirosis: estudios de cohorte o de corte transversal que compararan las manifestaciones clínicas de los pacientes con diagnóstico de dengue, chikunguña o zika.

Para los factores pronósticos: estudios de cohorte que informaran la evolución clínica de los pacientes con arbovirosis y describieran distintas variables consideradas como potenciales factores pronósticos.

Para la eficacia y seguridad de intervenciones terapéuticas: estudios aleatorizados y controlados o no aleatorizados que incluyeran un grupo control compuesto por pacientes provenientes de la misma población inicial.

Las publicaciones consideradas relevantes se sintetizaron en cuadros de resumen de resultados siguiendo los postulados GRADE (21-23). Para ello, el grupo de metodólogos extractó y analizó la información contenida en las mencionadas publicaciones de la siguiente manera:

- Para resumir la información sobre las manifestaciones clínicas o factores pronósticos, se extractaron las razones de momios (OR, por su sigla en inglés), ajustadas y no ajustadas, para cada variable evaluada. Los resultados de los estudios individuales se metaanalizaron utilizando el método estadístico de varianza inversa utilizando el paquete metafor del software R[®] (24).
- Para resumir la eficacia y la seguridad de las intervenciones terapéuticas, se metaanalizaron los riesgos relativos con el software Review Manager^{®6} o el paquete metafor del software R (24), utilizando el método estadístico de Mantel-Haenszel. En los casos en los que no fue posible obtener riesgos relativos (RR) (por ejemplo, ausencia de grupo control), se calculó, según correspondiera, la mediana o la media de la incidencia de cada uno de los desenlaces relevantes en cada grupo evaluado.
- Para resumir los riesgos basales, se utilizó, según correspondiera, la mediana o la media de los riesgos basales o las prevalencias observados en los grupos control de los estudios con dos subgrupos o la mediana o la media de los riesgos basales o las prevalencias descritas en las observaciones de un grupo.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Para las preguntas sobre los factores pronósticos o las manifestaciones clínicas, el grupo de metodólogos evaluó el riesgo de sesgo de los estudios individuales utilizando la Herramienta de Calidad de Prognosis (QUIPS, por su sigla en inglés) (25), mientras que para las preguntas sobre intervenciones utilizó la herramienta Cochrane RoB 1.0 (26).

EVALUACIÓN DE LA CERTEZA EN EL CUERPO DE LA EVIDENCIA

El grupo de metodólogos evaluó la evidencia de los estudios separando la información por desenlace evaluado, según la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE (27). Se definió certeza de la evidencia como la confianza en que las consecuencias deseables e indeseables se encuentren en un intervalo que claramente

⁶ RevMan, versión 5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Copenhagen.

justifique una recomendación a favor o en contra de una determinada intervención o estrategia de manejo (28). Para evaluar la certeza de la evidencia se consideraron los aspectos propuestos por el grupo de trabajo GRADE, a saber: riesgo de sesgo, incongruencia, imprecisión, información indirecta y riesgo de sesgo de publicación (27).

TRASPASO DE EVIDENCIAS A RECOMENDACIONES

El proceso de elaboración de las recomendaciones se llevó a cabo en una reunión presencial realizada en Panamá del 19 al 22 de agosto del 2019. En dicha reunión participaron los coordinadores, los expertos temáticos y los expertos en metodología. Para facilitar todo el proceso realizado durante la reunión, que se describe a continuación, se utilizó el software GRADEpro GDT⁷.

Para el traspaso de evidencias a recomendaciones, el grupo de metodólogos preparó planillas con el objetivo de facilitar el proceso (*evidence-to-decision frameworks* o marcos de referencia) según las recomendaciones del grupo GRADE (29, 30). En dichas planillas incluyeron: 1) la pregunta desarrollada en formato PICO, 2) el cuadro de resumen de resultados elaborado con la evidencia encontrada, 3) la información sobre los valores y preferencias de los pacientes, 4) la información sobre la utilización de los recursos y costos, y 5) la información relacionada con la factibilidad de aplicación y la equidad.

El grupo de metodólogos realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar información adicional relevante en relación con cada uno de estos aspectos. El panel de expertos valoró la evidencia recopilada en el momento de debatir y definir los componentes que terminaron influyendo en cada una de las recomendaciones.

El grupo de expertos emitió un juicio para cada uno de los aspectos relevantes para la recomendación en respuesta a cada una de las preguntas. Dicho juicio fue consensuado por el grupo y, en los casos en los que no fue posible alcanzar el consenso, se votó a mano alzada. Se registraron los resultados de cada votación. Sin embargo, la gran mayoría de las decisiones se tomaron por consenso sin necesidad de recurrir a la votación.

El panel de expertos definió las recomendaciones considerando los juicios alcanzados sobre cada uno de los aspectos relevantes. Para ello, decidieron tanto sobre la dirección (a favor o en contra de la intervención) como la fuerza (firme o condicional), según las líneas directrices del grupo GRADE (30). Al igual que con los componentes individuales, la fuerza y la dirección de cada recomendación se decidieron por consenso; en los casos en los que no fue posible alcanzarlo, se votó a mano alzada, registrando los resultados de cada votación. Para definir una recomendación como firme, fue necesario un acuerdo mínimo de 80% de los integrantes del panel; de no alcanzarse ese grado de acuerdo, la recomendación se definió como condicional.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: “firme” o “condicional”. Una vez que se contempló el equilibrio entre riesgo y beneficio, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias y el contexto latinoamericano, se determinó la fuerza de cada recomendación con base en la siguiente estructura:

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	SIGNIFICADO
FIRME a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO.
CONDICIONAL a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO.
CONDICIONAL en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO.
FIRME en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO.

El proceso de definición de la fuerza de la recomendación comprendió una discusión extensa, por parte del panel de expertos, sobre la dificultad de realizar estudios que aporten información certera sobre la eficacia

⁷ GRADEpro Guideline Development Tool® [software]. McMaster University, 2015 (desarrollado por Evidence Prime, Inc.). Disponible en: gradepro.org.

y la seguridad de las intervenciones para el manejo de las arbovirosis. La presentación en brotes de estas enfermedades torna dificultosa, y muchas veces hasta impracticable, la ejecución de estudios controlados. Esta situación llevó al panel, en algunas de las situaciones planteadas, a proponer recomendaciones firmes aun en ausencia de evidencias de certeza moderada o alta.

Por último, se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones definitivas y que estas incorporaran la perspectiva de los participantes.

INCORPORACIÓN DE LOS ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS COSTOS, LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES, LA EQUIDAD Y LA IMPLEMENTACIÓN

Se hizo una revisión de la bibliografía especializada con el fin de identificar estudios que describieran aspectos relacionados con los costos, las preferencias, los valores y los aspectos sociales de las arbovirosis. Esa información se resumió de forma narrativa y se incluyó en los marcos de evidencia para la decisión.

Cuando no fue posible contar con evidencias relacionadas con estos aspectos, los juicios se sustentaron en la experiencia y en las percepciones de los integrantes del panel de expertos.

INCLUSIÓN DE LOS COMENTARIOS DE LOS EVALUADORES EXTERNOS

Estas directrices de práctica clínica fueron revisadas de forma independiente por pares expertos en metodología y en contenido temático.

PARTE III. Recomendaciones

PREGUNTA 1. ¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos permiten diferenciar las arbovirosis entre sí y de otras enfermedades febriles?

RECOMENDACIÓN 1

Se recomienda tener en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio descritos en el cuadro 1, potencialmente útiles para orientar el diagnóstico clínico diferencial ante la sospecha de infección por arbovirus.

Resumen de la evidencia

Evidencias consideradas: 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.

Resumen de los hallazgos: se identificaron 80 estudios que incluyeron 70 160 pacientes con diagnóstico de dengue, chikunguña, zika u otras enfermedades febriles. De las variables evaluadas, 16 resultaron potencialmente útiles para diferenciar las arbovirosis de otras enfermedades febriles. Para 10 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, cefalea y prurito) mientras que, para las restantes, como MODERADA o BAJA (acumulación de líquidos, artritis, escalofríos, disgeusia, astenia y dolor retroocular). De las variables evaluadas, 24 resultaron potencialmente útiles para diferenciar entre las distintas arbovirosis. Para cinco de ellas, la certeza de la evidencia fue juzgada como ALTA (trombocitopenia, aumento progresivo del hematocrito, leucopenia, artralgias y prurito) mientras que, para las restantes, como MODERADA o BAJA (anorexia o hiporexia, vómitos, dolor abdominal, escalofríos, hemorragias, erupción, conjuntivitis, artritis, mialgias o dolores óseos, dolor retroocular, hepatomegalia, cefalea, diarrea, disgeusia, tos, elevación de transaminasas, prueba de torniquete positiva y adenopatías, faringitis u odinofagia). El detalle de los datos de la evidencia encontrada para cada una de las cuarenta variables se puede consultar en el [cuadro de resumen de resultados 1](#) del anexo 4.

En el **cuadro 1** se detallan los hallazgos descritos.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas que diferencian las arbovirosis

Calidad de la evidencia	Manifestaciones de arbovirosis		
ALTA (hallazgos que las diferencian)	Erupción Conjuntivitis Artralgias (dengue o chikunguña) Mialgias o dolores óseos (dengue o chikunguña) Hemorragias (incluye sangrado en piel, mucosas o ambas) (dengue o chikunguña) Trombocitopenia (dengue) Aumento progresivo del hematocrito (dengue) Leucopenia (dengue) Cefalea (dengue) Prurito (zika)		
MODERADA (hallazgos que probablemente las diferencian)	Acumulación de líquidos Artritis (chikunguña) Escalofríos (dengue o chikunguña) Disgeusia (dengue)		
BAJA (hallazgos que podrían diferenciarlas)	Astenia Dolor retroocular		
Calidad de la evidencia	Manifestaciones del dengue	Manifestaciones del chikunguña	Manifestaciones del zika
ALTA (hallazgos que las diferencian)	Trombocitopenia Aumento progresivo del hematocrito Leucopenia	Artralgias	Prurito
MODERADA (hallazgos que probablemente las diferencian)	Anorexia o hiporexia Vómitos Dolor abdominal Escalofríos Hemorragias (incluye sangrado en piel, mucosas o ambas)	Erupción Conjuntivitis Artritis Mialgias o dolores óseos	Erupción Conjuntivitis
BAJA (hallazgos que podrían diferenciarlas)	Dolor retroocular Hepatomegalia Cefalea Diarrea Disgeusia Tos Elevación de las transaminasas Prueba de torniquete positiva	Hemorragias (incluye sangrado en piel, mucosas o ambas)	Adenopatías Faringitis u odinofagia

PREGUNTA 2. ¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos deben utilizarse 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 pacientes con riesgo incrementado de evolución a dengue grave:

- Dolor abdominal: progresivo hasta ser continuo o sostenido e intenso y al final de la etapa febril
- Trastorno del sensorio: irritabilidad, somnolencia, letargo
- Sangrado de mucosas: gingivorragia, epistaxis, sangrado vaginal no asociado a la menstruación o sangrado menstrual mayor del habitual y hematuria
- Acumulación de líquidos: por clínica, por estudios de imagen o ambos, al final de la etapa febril
- Hepatomegalia: mayor de 2 cm por debajo del reborde costal y de instalación brusca
- Vómitos: persistentes (tres o más en 1 hora o cuatro en 6 horas)

(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).

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Intervenciones consideradas: 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 adecuadamente diseñados que hubieran evaluado los factores pronósticos para el desarrollo de chikunguña grave o zika grave. De esta forma, el panel decidió limitar la recomendación a los pacientes con dengue.

Resumen de los hallazgos: 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, 22 resultaron potencialmente útiles para predecir dengue grave (véase el [cuadro de resumen de resultados 2](#), anexo 4). 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 (acortamiento de la presión de pulso, hipotensión arterial, 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 2](#), anexo 4).

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 2](#), anexo 4).

Uso de recursos: por su elevada frecuencia, se consideró que la inclusión de la trombocitopenia entre los signos de alarma para la enfermedad grave 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 epidemia. Por su parte, 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.

Aplicabilidad: el panel consideró que algunos de los factores pronósticos identificados no podrían ser implementados de forma eficaz como signos de alarma por el momento en el que se presentan. El panel acordó que el acortamiento de la presión de pulso, la disnea, el sangrado mayor y la hipotensión arterial se presentan de forma tardía y, por lo tanto, forman parte de la definición de dengue grave. De esta forma, es sustancialmente menos probable que la implementación de estos factores pronósticos como signos de alarma tenga un impacto positivo en el pronóstico de los pacientes con dengue.

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, aumento progresivo del hematocrito y vómitos.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 1](#)).

PREGUNTA 3. ¿Qué hallazgos clínicos y en estudios complementarios básicos deben utilizarse para identificar pacientes que requieren manejo intrahospitalario?

RECOMENDACIÓN 3

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

- Dengue con signos de alarma (véase la recomendación 2)
- Dengue con criterios de enfermedad grave, según la definición de la OMS del 2009⁸
- 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

(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).

Consideraciones adicionales:

- 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, los extremos de la vida y condiciones sociales o ambientales. 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 (por ejemplo, una epidemia), los pacientes con dengue sin criterios de gravedad, pero que requieren internación (por ejemplo, con signos de alarma) pueden ser manejados en unidades especiales de menor complejidad para el manejo de pacientes con dengue, en las que se proveen los cuidados necesarios (por ejemplo, hidratación parenteral).

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Intervenciones consideradas: 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, 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, adecuadamente diseñados, que hubieran evaluado los factores pronósticos para el desarrollo de chikunguña grave o zika grave. De esta forma, el panel decidió limitar la recomendación a los pacientes con dengue.

⁸ Véase la definición en Organización Panamericana de la Salud, Programa Especial para la Investigación y Capacitación de Enfermedades Tropicales. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control de [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2010. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31071>.

Resumen de los hallazgos: no se identificaron estudios en los que se hubiera evaluado el impacto de utilizar distintas variables o combinaciones de variables para seleccionar 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, 22 resultaron potencialmente útiles en predecir el dengue grave (véase el cuadro de [resumen de resultados 2](#), anexo 4). Para 14 de ellas, la certeza de la evidencia fue juzgada como MODERADA o ALTA (acortamiento de la presión de pulso, hipotensión arterial, dolor abdominal, trastornos 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 (acortamiento de la presión de pulso, hipotensión arterial, 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), incongruencia e imprecisión (véase el cuadro de [resumen de resultados 2](#), anexo 4).

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).

Uso de recursos: por su elevada frecuencia, se consideró que la inclusión de la trombocitopenia entre los criterios de hospitalización se podría asociar 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 condición, especialmente en el contexto de una epidemia. Por su parte, la elevación de las transaminasas y la hematuria microscópica, que requieren de evaluaciones específicas de laboratorio, es probable que se asocie también con un incremento sustancial en los costos.

Aplicabilidad: a diferencia de lo que ocurre con los signos de alarma (véase la pregunta 2), el tiempo no es relevante en la definición de los criterios de hospitalización. Por esta razón, el panel consideró todos los factores pronósticos que demostraron asociación con gravedad, independientemente del momento en los que se presentan.

Balance entre beneficios y aspectos negativos: teniendo en cuenta los beneficios potenciales de identificar efectivamente a aquellos pacientes que requieren manejo intrahospitalario, 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 criterios de hospitalización son: dolor abdominal, trastornos del sensorio, sangrado de mucosas, acumulación de líquidos, aumento progresivo del hematocrito, vómitos, dificultad respiratoria, acortamiento de la presión del pulso, hipotensión arterial, daño renal agudo, aumento del tiempo de llenado capilar, embarazo y coagulopatía. Además, se resaltó que existen otros criterios de internación que deben ser considerados, como los criterios aceptados para definir enfermedad grave o la intolerancia a la vía oral.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 1](#)).

PREGUNTA 4. En pacientes con diagnóstico de arbovirosis, ¿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 FIRME sustentada en certeza BAJA de la evidencia).

La recomendación FIRME no se adapta a ninguna de las situaciones paradigmáticas propuestas para emitir recomendaciones FIRMES 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 FIRME.

Consideraciones adicionales:

- 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.

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

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Intervenciones consideradas: el panel de expertos determinó que la intervención implica medidas activas para promover un esquema de hidratación intensa por vía oral. Dichos esquemas podrían utilizarse con distintas estrategias, pero deberían resultar en un aumento importante de la ingestión hídrica.

Resumen de los hallazgos: 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 (véase el [cuadro de resumen de resultados 3](#), anexo 4).

Beneficios y daños: 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.

Uso de recursos: considerando que los costos directos de la hidratación oral son casi nulos y que la intervención podría reducir las hospitalizaciones, el panel consideró que posiblemente existan ahorros importantes.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: teniendo en cuenta la simpleza de la intervención, el panel juzgó que esta es aceptable y de fácil implementación. Además, se consideró que, en aquellas regiones con menor acceso a los servicios de salud de alta complejidad, una intervención sencilla, aplicable en atención primaria y que reduzca las intervenciones más complejas, favorece la equidad.

Balance entre beneficios y 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 FIRMES sustentadas en evidencia de certeza BAJA, el panel decidió formular una recomendación FIRME 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.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 2](#)).

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 FIRME, basada en una certeza MUY BAJA sobre los efectos de la intervención).

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

Consideraciones adicionales:

- Los signos de alarma son los incluidos en la recomendación 2.
- En el contexto de una epidemia, la intervención puede implementarse en las unidades de hidratación con el objetivo de reducir las hospitalizaciones y el ingreso a las salas de cuidados intensivos.

Véase la recomendación 6 para mayores detalles sobre cómo implementar la intervención.

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: 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) (véase el [cuadro de resumen de resultados 4](#), anexo 4).

Beneficios y daños: 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 4](#), anexo 4). 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 de 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.

Uso de recursos: considerando que los costos directos de la hidratación parenteral son pequeños y que la intervención podría reducir las hospitalizaciones y la necesidad de cuidados intensivos, el panel acordó que la intervención posiblemente dé lugar a ahorros importantes.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: teniendo en cuenta la simpleza de la intervención, el panel juzgó que la misma es aceptable y fácilmente implementable. Además, se consideró que, en las regiones con menor acceso a los servicios de salud de alta complejidad, una intervención sencilla aplicable en atención primaria (por ejemplo, unidades de cuidado de pacientes con dengue constituidas en las zonas de epidemia) y que reduce la necesidad de intervenciones más complejas favorece la equidad.

Balance entre beneficios y 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 FIRME en el contexto de certeza BAJA o MUY BAJA de la evidencia (posibles beneficios en el contexto de una situación potencialmente catastrófica).

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 3](#)).

PREGUNTA 6. En pacientes con arbovirosis 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 FIRME basada en una certeza BAJA en los efectos de la intervención).

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

Consideraciones adicionales:

- 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.

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: 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).

Beneficios y daños: 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 5](#), anexo 4).

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.

Uso de recursos: el costo directo de los cristaloides es sustancialmente menor que el de los coloides. El panel consideró que, a pesar de que el volumen de coloides por infundir es significativamente menor que el de los cristaloides, la implementación de cristaloides resultaría en ahorros moderados por su menor costo.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: el panel coincidió en que los cristaloides se encuentran más disponibles que los coloides en la Región. Por esta razón, la indicación de cristaloides sería más factible de implementar y podría mejorar la equidad.

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 FIRME 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 FIRMES con certeza BAJA de la evidencia.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 4](#)).

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 FIRME sustentada en certeza MUY BAJA de los efectos de la intervención).

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

Consideraciones adicionales:

- 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 debe considerarse la indicación de la transfusión de hemocomponentes.

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: se encontraron tres estudios aleatorizados que evaluaron los efectos de la transfusión 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.

Beneficios y daños: 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 de resultados 6](#), anexo 4). El panel consideró que existen daños adicionales como el riesgo de contagio de 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.

Uso de recursos: teniendo en cuenta los costos directos de la transfusión de hemocomponentes, 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 aquellos pacientes con trombocitopenia probablemente resultaría en una menor disponibilidad para otras circunstancias en las que los beneficios de transfundir hemocomponentes son claros.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: el panel coincidió en que la intervención requiere un nivel de complejidad que no se encuentra universalmente disponible en la Región. Esto determina que no sea factible implementar la transfusión de hemoderivados en muchos centros de salud de la Región. De esta forma, una parte de la población con menor acceso a los centros médicos de alta complejidad no podría recibir la intervención, lo que impactaría de forma negativa en la equidad.

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 FIRME 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 anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 5](#)).

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

RECOMENDACIÓN 8

Se sugiere el uso de paracetamol (acetaminofeno) o 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).

Intervención farmacológica	Dosis en pediatría	Dosis en adultos
Paracetamol (por vía oral)	10 mg/kg de peso corporal cada 6 horas Dosis máxima diaria: 60 mg/kg	500 mg cada 6 horas Dosis máxima diaria: 4 g
Metamizol (por vía oral)	10 mg/kg de peso corporal cada 6 horas	500 mg cada 6 horas

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: 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 7](#), anexo 4).

Beneficios y daños: 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 7](#), anexo 4).

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.

Uso de recursos: el panel consideró que, en líneas generales, los costos de las distintas opciones evaluadas son accesibles y no generarían un impacto importante. Sin embargo, existe variabilidad en la Región y algunas opciones pueden resultar más económicas en ciertos países y más costosas en otros.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: el panel consideró que todas las alternativas evaluadas, posiblemente con la excepción de algunos antihistamínicos, se encuentran universalmente disponibles en la Región. Por lo tanto, todas ellas podrían ser implementadas y su utilización no impactaría significativamente en la equidad. Sin embargo, el panel recalcó que los AINE y los glucocorticoides probablemente no sean aceptables para algunos médicos tratantes con base en la percepción de efectos secundarios graves (por ejemplo, hemorragias) fundamentados en el mecanismo de acción de estos medicamentos.

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.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 6](#)).

PREGUNTA 9. En pacientes con arbovirosis grave, ¿debe indicarse tratamiento con esteroides sistémicos?

RECOMENDACIÓN 9

Se sugiere no administrar esteroides sistémicos a los pacientes en choque por dengue (recomendación CONDICIONAL sustentada en certeza MUY BAJA en los efectos de la intervención).

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: 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.

Beneficios y daños: 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 8](#), anexo 4).

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.

Uso de recursos: teniendo en cuenta que los esteroides sistémicos son un grupo de fármacos con un costo económico modesto, el panel coincidió en que no existirían costos elevados o ahorros elevados asociados a la implementación de esta intervención.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: el panel coincidió en que la intervención estaría accesible si fuese a implementarse en la Región y, posiblemente, no tendría un impacto significativo en la equidad.

Balance entre beneficios y 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.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 7](#)).

PREGUNTA 10. En pacientes con arbovirosis 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).

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: 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.

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

Beneficios y daños: 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 9](#), anexo 4).

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.

Uso de recursos: las inmunoglobulinas poseen un costo económico prohibitivo. El panel consideró que la implementación de esta intervención generaría costos económicos elevados.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: el panel coincidió en que la intervención requiere de un nivel de complejidad que no se encuentra universalmente disponible en la Región. Esto determina que no sea factible implementar la infusión de inmunoglobulinas en muchos centros de salud de la Región. De esta forma, una parte de la población con menor acceso a centros médicos de alta complejidad no podría recibir la intervención, lo que impactaría de forma negativa en la equidad.

Balance entre beneficios y aspectos negativos: 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.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 8](#)).

PREGUNTA 11. ¿Debe indicarse el uso de preservativo a fin de evitar la transmisión no vectorial del virus del Zika?

RECOMENDACIÓN 11

Se recomienda el uso del preservativo para la prevención de la transmisión sexual de la infección por el virus del Zika (recomendación FIRME sustentada en certeza MUY BAJA en los efectos de la intervención).

La recomendación FIRME no se adapta a ninguna de las situaciones paradigmáticas propuestas para emitir recomendaciones FIRMES con certeza BAJA de la evidencia; sin embargo, teniendo en cuenta que la intervención no es costosa, es fácil de implementar y demostró funcionar en la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual, el panel decidió emitir una recomendación FIRME.

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: se identificaron 27 casos de posible transmisión sexual del virus del Zika. Además, una revisión sistemática de estudios poblacionales registró 72 casos de transmisión sexual del virus del Zika en Estados Unidos de América y Europa. En ausencia de evidencia directa sobre la eficacia del preservativo para prevenir la transmisión del virus del Zika, se utilizó información indirecta sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras enfermedades de transmisión sexual. La evidencia existente sustenta la eficacia del uso de preservativo para la prevención de la transmisión este tipo de infecciones.

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

Beneficios y daños: basándose en información indirecta sobre el efecto del uso de preservativo en la prevención de enfermedades de transmisión sexual como la infección por el VIH, el panel estuvo de acuerdo en que los potenciales beneficios asociados al uso de preservativo son moderados, mientras que los aspectos negativos son insignificantes (véase el [cuadro de resumen de resultados 10](#), anexo 4).

Uso de recursos: a pesar de que los costos directos de la intervención no son elevados, su implementación masiva podría tener una repercusión importante en los sistemas de salud. De todas formas, el panel consideró que los potenciales beneficios del uso de preservativo no se restringen a la prevención del zika, por lo que resultó difícil determinar el impacto económico de una medida de este tipo.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: el panel coincidió en que garantizar el acceso al preservativo es una política de salud pública universal en la Región de las Américas y es, en general, aceptado por los usuarios.

Balance entre beneficios y aspectos negativos: en ausencia de evidencia confiable sobre los beneficios del uso de preservativo específicamente para la prevención de la transmisión del virus del Zika, el panel sustentó su decisión en información relacionada con la eficacia de esta intervención en la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual. De esta forma, el panel estuvo de acuerdo en que el preservativo podría ser eficaz en la prevención de la transmisión del virus del Zika por esta vía. Considerando que el uso de preservativo es una intervención universalmente aceptada con el fin de evitar el contagio de enfermedades de transmisión sexual, el panel acordó emitir una recomendación FIRME a favor del uso de preservativo, para reducir el riesgo de contagio de este tipo de enfermedades, incluido el virus del Zika.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 9](#)).

PREGUNTA 12. ¿Debe indicarse la supresión de la lactancia materna en mujeres con sospecha de infección por el virus del Zika?

RECOMENDACIÓN 12

Se recomienda mantener la lactancia materna en las pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por el virus del Zika (recomendación FIRME sustentada en certeza MUY BAJA de los efectos de la intervención).

La recomendación FIRME se sustenta en la segunda situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FIRME con certeza BAJA de la evidencia (beneficios dudosos con daños establecidos).

Resumen de la evidencia y de los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos: la evidencia identificada se limita a dos notificaciones de casos correspondientes a tres parejas madre e hijo en las que las madres se infectaron con el virus del Zika en el período posparto. En los tres casos, las madres iniciaron la lactancia materna sin consecuencias negativas para los recién nacidos, aunque en dos de los casos, estos presentaron pruebas positivas para el virus del Zika.

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

Beneficios y daños: teniendo en cuenta los beneficios universalmente aceptados y demostrados relacionados con la lactancia materna, especialmente en contextos de bajos recursos, el panel consideró que la suspensión de la lactancia materna se asociaría a beneficios pequeños y a perjuicios grandes (véase el [cuadro de resumen de resultados 11](#), anexo 4).

Uso de recursos: la suspensión de la lactancia materna podría relacionarse con costos importantes asociados a la adquisición de alimentos en su reemplazo.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad: el panel consideró que la suspensión de la lactancia materna no es aceptable y, probablemente, impacte de forma negativa en la equidad en la Región de las Américas.

Balance entre beneficios y aspectos negativos: en ausencia de evidencia confiable que demuestre la existencia de daños asociados a mantener la lactancia en el contexto de una infección materna aguda por el virus del Zika, el panel decidió que los beneficios demostrados de mantener la lactancia materna se imponen. De esta forma, aunque la certeza de la evidencia sobre los potenciales beneficios de suspender la lactancia materna es MUY BAJA, el panel emitió una recomendación FIRME sustentada en la segunda situación paradigmática en la que sería razonable realizar recomendaciones FIRMES con BAJA o MUY BAJA certeza global en la evidencia (beneficios dudosos, pero daños establecidos relacionados a la implementación de la intervención).

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos ([marco de referencia 10](#)).

PARTE IV. Plan de implementación

ACCIONES NECESARIAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LAS DIRECTRICES DE PRÁCTICA CLÍNICA

- Difusión, distribución y reconocimiento de las directrices de práctica clínica entre los países y Estados Miembros, en cumplimiento de la resolución CD55.R6 (18) en su línea estratégica 2 (fortalecer los servicios de salud en cuanto a su capacidad para el diagnóstico diferencial y el manejo clínico de las arbovirosis).
- Garantizar la disponibilidad de las directrices en distintos formatos (digitales e impresos) en todos los niveles de atención de salud.
- Fortalecer las capacidades técnicas nacionales de manejo de los casos de arbovirosis basado en el contenido de las directrices de práctica clínica.

BARRERAS DE IMPLEMENTACIÓN

- Carencia de recurso humano en los diferentes niveles de atención de salud.
- Falta de insumos materiales y accesibilidad a las directrices de práctica clínica.
- Falta de observancia por parte de los profesionales de salud (médicos, enfermeras, otros) de las recomendaciones contenidas en las directrices de práctica clínica.
- Recursos financieros limitados destinados a los procesos de capacitación (teórica y práctica) en el uso de las directrices de práctica clínica.

ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN

- Desarrollo de materiales de apoyo a los procesos de capacitación (flujogramas de manejo clínico, actualización del instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis).
- Utilización del campus virtual de salud pública de la OPS para formar a los capacitadores.
- Desarrollo de cursos virtuales de diagnóstico y manejo clínico del dengue, el chikunguña y el zika, que estén accesibles a todo el personal de salud y disponibles en los campus virtuales de salud pública de la OPS y la OMS.
- Desarrollo de aplicaciones informáticas móviles sobre el diagnóstico y manejo de los pacientes con sospecha de arbovirosis basado en las recomendaciones de las directrices de práctica clínica.
- Seguimiento y evaluación de la Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales (19), incluido el componente de atención al paciente.
- Establecer alianzas con asociados estratégicos: el ámbito académico, organizaciones no gubernamentales, donantes y la industria privada, entre otros, para impulsar los procesos de capacitación en el uso de las directrices de práctica clínica.

INDICADORES

A continuación, se presentan los indicadores del proceso y del resultado de la implementación de las directrices de práctica clínica.

Indicadores de proceso

- Número de países que ajustan sus guías nacionales de manejo clínico de las arbovirosis basándose en las directrices de práctica clínica sobre el total de países y territorios de las Américas.

- Número de profesionales médicos y de enfermería capacitados en el diagnóstico clínico, diagnóstico diferencial y manejo integral de casos con sospecha de dengue, chikunguña, zika u otra arbovirosis sobre el número total de personal médico y de enfermería en el plan de capacitación.
- Número de médicos y enfermeros capacitados que utilizan adecuadamente las directrices y los protocolos de manejo de casos con sospecha de dengue, chikunguña, zika u otra arbovirosis sobre el número total de profesionales médicos y de enfermería capacitados.

Indicadores de resultado o impacto

- Tasa de letalidad de dengue en los niveles regional y nacional.
- Proporción del dengue grave en los niveles regional y nacional.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D. C.: OPS; 2018. Disponible en: iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49145.
2. Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices, 2.ª ed. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: apps.who.int/iris/handle/10665/254669.
3. Halstead SB. Dengue. Lancet. 2007;370(9599):1644-52. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61687-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61687-0).
4. Barnett R. Dengue. Lancet. 2017;390(10106):1941.
5. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckennooghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. Am J Trop Med Hyg. 2010;82(1):128-35. Disponible en: www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/82/1/article-p128.xml.
6. Organización Panamericana de la Salud. Plataforma de Información en Salud para las Américas PLISA. Dengue. Washington, D.C.: OPS; s. f. Disponible en: www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue.html.
7. Organización Panamericana de la Salud. Plataforma de Información en Salud para las Américas PLISA. Chikungunya. Washington, D.C.: OPS; s. f. Disponible en: www.paho.org/data/index.php/es/temas/chikv-es.html.
8. Organización Panamericana de la Salud. Plataforma de Información en Salud para las Américas PLISA. Zika. Washington, D.C.: OPS; s. f. Disponible en: www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-zika.html.
9. Organización Panamericana de la Salud. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/31448.
10. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2010. Disponible en: www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guias-atencion-enfermos-Americas-2010-esp.pdf.
11. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ª ed. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/28232.
12. Organización Panamericana de la Salud. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2011. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/preparacion-respuesta-ante-eventual-introduccion-virus-chikungunya-americas-2011>.
13. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496(7446):504-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
14. Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gómez WE, Franco-Paredes C. The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. Travel Med Infect Dis. 2016;14(3):177-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.05.004>.
15. Gubler DJ. The economic burden of dengue. Am J Trop Med Hyg. 2012;86(5):743-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0157>.
16. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(8):935-41. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8).
17. Castro MC, Wilson ME, Bloom DE. Disease and economic burdens of dengue. Lancet Infect Dis. 2017;17(3):e70-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30545-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30545-X).
18. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales [Internet]. 55.º Consejo Directivo de la OPS, 68.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas, del 26

al 30 de septiembre del 2016, Washington, D.C. Washington, D.C.: OPS; 2016 (resolución CD55.R6). Disponible en: iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31412/CD55-R6-s.pdf?sequence=4&isAllowed=y.

19. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales [Internet]. 55.º Consejo Directivo de la OPS, 68.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas, del 26 al 30 de septiembre del 2016, Washington, D.C. Washington, D.C.: OPS; 2016 (documento CD55/16). Disponible en: www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/CD55-16-s.pdf.
20. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/51787.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):395-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE Guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):158-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
23. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE Guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):173-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>.
24. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010;36(3):1-48. Disponible en: www.jstatsoft.org/v36/i03/.
25. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158:280-6. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>.
26. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Mohe D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
27. Schünemann Holger, Broek J, Guyatt G, Oxman A (eds.). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponible en: guidelinedevelopment.org/handbook.
28. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.05.006>.
29. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Guidelines: 14. Going from Evidence to Recommendations: The Significance and Presentation of Recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>.
30. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE Guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>.

ANEXOS

ANEXO 1. Profesionales que colaboraron en la elaboración de las directrices

1.1. GRUPO DE ORIENTACIÓN

Gamaliel Gutiérrez

Oficial Técnico, Enfermedades Arbovirales

Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud

Organización Panamericana de la Salud

Ludovic Reveiz

Asesor, Gestión de Investigaciones en Salud

Departamento de Evidencia en Inteligencia para la Acción en Salud

Organización Panamericana de la Salud

José Luis San Martín

Asesor, Prevención y Control de Dengue

Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud

Organización Panamericana de la Salud

1.2 PANEL DE EXPERTOS

El primer paso para elaborar la publicación fue determinar el alcance y los objetivos de estas directrices de práctica clínica, así como las preguntas clínicas que fueron sujetas a una revisión sistemática. El segundo paso fue conformar un panel de expertos que incluyó médicos clínicos y epidemiólogos, quienes estuvieron al cargo del desarrollo de las recomendaciones siguiendo los más altos estándares metodológicos. El equipo multidisciplinario conformado se detalla a continuación.

Nombre	Especialidad	Afiliación	País
Anabelle Alfaro	Internista y emergencióloga	Universidad Latina	Costa Rica
Yasmin Irina Alfaro Serrano*	Internista	Hospital Nacional San Juan de Dios/San Miguel	El Salvador
Walter Carranza*	Médico	Instituto Nacional de Salud Pública	El Salvador
Oswaldo Castro	Internista e infectólogo	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	Cuba
Leopoldo Córdova	Internista e infectólogo	Jackson Memorial Hospital	Estados Unidos de América
Bladimir Cruz*	Pediatra	Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom	El Salvador
Orlando Cuéllar**	Medicina transfusional	Hospital San Juan de Dios	Bolivia (Estado Plurinacional de)
Pablo Durán*	Asesor en Salud Perinatal	Centro Latinoamericano de Perinatología de la OPS	
Virgen Gómez**	Pediatra e infectóloga	Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral	República Dominicana
Rodolfo Gómez Ponce*	Asesor en Salud Reproductiva	Centro Latinoamericano de Perinatología de la OPS	
Franklin Hernández*	Asesor en Vigilancia en Salud, Prevención y Control de Enfermedades	Representación de la OPS en El Salvador	

Nombre	Especialidad	Afiliación	País
Ronald Edgardo López*	Ginecoobstetra	Hospital Nacional de la Mujer	El Salvador
Kleber Luz*	Pediatra e infectólogo	Universidade Federal Rio Grande do Norte	Brasil
Eric Martínez	Pediatra e infectólogo	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	Cuba
Will Parada*	Médico clínico	Hospital San Juan de Dios/Santa Ana	El Salvador
Susana Peña*	Neuróloga	Hospital Nacional Rosales	El Salvador
André Ricardo Ribas de Freitas**	Médico epidemiólogo	Faculdade São Leopoldo Mandic	Brasil
Liliana Sánchez**	Médica epidemióloga	–Departamento de Dengue de losCentros para el Control y la Prevención de Infecciones	Puerto Rico
Fabrice Simon**	Infectólogo	LAVÉRAN Military Teaching Hospital	Francia
Jaime Torres**	Internista infectólogo	Instituto de Medicina Tropical, UCV	Venezuela (República Bolivariana de)
Sanet Torres Torres*	Infectóloga pediatra	San Jorge Children´s Hospital	Puerto Rico

* Participaron únicamente en la redacción del alcance y los objetivos de las directrices, y en las preguntas clínicas que fueron sujetas a una revisión sistemática.

** Participaron únicamente en la elaboración de las recomendaciones.

1.3 METODÓLOGOS

Ariel Izcovich

Médico clínico

Hospital Alemán

Buenos Aires (Argentina)

Martín Alberto Ragusa

Médico clínico

Hospital Alemán y Hospital Fernández

Buenos Aires (Argentina)

María Teresa Vallejo Ortega

Epidemióloga clínica

Consultora independiente

Colombia

1.4 REVISORES EXTERNOS

Guillermo Barahona

Pediatra infectólogo

Hospital Nacional de Niños “Benjamín Bloom”

El Salvador

Thais dos Santos

Asesora, Vigilancia y Control de Enfermedades Arbovirales

Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud

Organización Panamericana de la Salud

Ernesto Pleités

Pediatra infectólogo

Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

El Salvador

Ana Marcela Torres

Consultora, Programa de Traducción de Conocimiento

Departamento de Evidencia en Inteligencia para la Acción en Salud

Organización Panamericana de la Salud

ANEXO 2. Resumen del análisis de conflictos de intereses

A continuación, se presenta el análisis de la declaración de intereses que cada miembro del grupo de elaboración de las directrices diligenció.

Nombre	Función en la elaboración de las directrices	A. Interés económico personal específico o inespecífico	B. Interés económico no personal específico o inespecífico	C. Interés no económico personal	D. Interés económico personal específico o inespecífico de un familiar	¿Alguna otra circunstancia que pudiera afectar su objetividad o independencia en el proceso?
Anabelle Alfaro	Experta	No	No	No	No	No
Osvaldo Castro	Experto	No	No	No	No	No
Leopoldo Córdova	Experto	No	No	No	No	No
Orlando Cuéllar	Experto	No	No	No	No	No
Virgen Gómez	Experta	No	No	No	No	No
Ariel Izcovich	Metodólogo	No	No	No	No	No
Eric Martínez	Experto	No	No	No	No	No
Martín Alberto Ragusa	Metodólogo	No	No	No	No	No
André Ricardo Ribas de Freitas	Experto	No	No	No	No	No
Liliana Sánchez	Experta	No	No	No	No	No
Fabrice Simon	Experto	No	No	No	No	No
Jaime Torres	Experto	No	No	No	No	No
María Teresa Vallejo Ortega	Metodóloga	No	No	No	No	No

ANEXO 3. Preguntas clínicas PICO

A continuación, se detallan las preguntas PICO según fueron planteadas originalmente.

PREGUNTA 1. ¿Cómo debe realizarse el diagnóstico de los pacientes con sospecha de arbovirosis?

ASPECTO POR CONSIDERAR	TÉRMINOS CLAVE
Condiciones de interés	Dengue Chikunguña Zika Otras arbovirosis
Tipo de pruebas	Manifestaciones clínicas generales Signos y síntomas asociados a las infecciones: dolor periorbitario (fiebre amarilla), dolor articular (virus del chikunguña) Diagnósticos diferenciales entre arbovirosis

PREGUNTAS 2.1 Y 3.1. ¿Cuál es la mejor estrategia para identificar los pacientes con riesgo de evolucionar a un cuadro de dengue grave?

POBLACIÓN	FACTOR	DESENLACES
Adultos con dengue	Signos de alarma: <ul style="list-style-type: none"> – Irritabilidad, somnolencia, letargo – Dolor abdominal intenso – Vómitos persistentes – Acumulación de líquidos – Sangrado de mucosas – Hipotensión postural – Hepatomegalia mayor de 2 cm – Aumento progresivo del hematocrito Otros signos y síntomas <ul style="list-style-type: none"> – Disminución de la presión arterial media – Antecedente o infección por el virus del Zika 	Choque por dengue Dengue grave (incluye falla orgánica) Muerte Tiempo de estancia hospitalaria Hospitalización Ingreso a la unidad de cuidados intensivos Hiperhidratación (seguridad) Hematomas, sangrado Infecciones por venopunción Síndrome compartimental
Mujeres embarazadas con dengue	<ul style="list-style-type: none"> – Prolongación del tiempo de llenado capilar – Acortamiento de la presión del pulso – Oliguria – Prueba de torniquete positiva – Sufrimiento fetal agudo (embarazadas) Hallazgos de laboratorio <ul style="list-style-type: none"> – Trombocitopenia – Leucopenia 	Riesgo de dengue grave Riesgo de choque por dengue Desenlaces obstétricos Feto: aborto, muerte intrauterina, prematuridad, malformaciones fetales, retraso del crecimiento intrauterino Madre: hemorragia posparto
Niños con dengue	Frecuencia de evaluación <ul style="list-style-type: none"> – Única al momento de la consulta inicial – Reevaluación 	Choque por dengue Dengue grave (incluye falla orgánica) Muerte Tiempo de estancia hospitalaria Hospitalización Ingreso a la unidad de cuidados intensivos Hiperhidratación Hematomas, sangrado Infecciones por venopunción Síndrome compartimental
Lactantes con dengue		

PREGUNTAS 2.2 Y 3.2: ¿Cuáles son los factores de mal pronóstico en el zika?

ASPECTO POR CONSIDERAR	TÉRMINOS CLAVE
Grupos de interés	Población en general Mujeres embarazadas Niños
Tipo de factores	Comorbilidades Hallazgos neurológicos Síndrome congénito de zika Zika y síndrome de Guillain-Barré Mortalidad

PREGUNTAS 2.3 Y 3.3: ¿Cuáles son los factores de mal pronóstico en chikunguña?

ASPECTO POR CONSIDERAR	TÉRMINOS CLAVE
Grupos de interés	Población en general Mujeres embarazadas Niños
Tipo de factores	Comorbilidades Edad Edad gestacional Signos y síntomas

PREGUNTA 4: ¿Cuál el mejor esquema de manejo de líquidos por vía oral en pacientes con arbovirosis?

ASPECTO POR CONSIDERAR	TÉRMINOS CLAVE
Condiciones de interés	Dengue Chikunguña Zika Mujeres embarazadas
Alternativas	Agua sola Sales de hidratación oral Preparados (refrescos) locales

PREGUNTAS 5 Y 6: ¿Cuál el mejor esquema de manejo de líquidos intravenosos en pacientes con arbovirosis?

POBLACIÓN	PRUEBAS	DESENLACES
Pacientes con dengue y signos de alarma o dengue grave	Tipo de solución Cristaloides (solución salina normal, lactato) Coloides (albúmina, solución expansora de volumen)	Choque por dengue Dengue grave (incluye falla orgánica) Muerte
Pacientes con dengue o resistente al manejo inicial con cristaloides	Cristaloides (solución salina normal, lactato) Coloides (albúmina, solución expansora de volumen) Sangre Hemoderivados	Tiempo de estancia hospitalaria Ingreso a la unidad de cuidados intensivos Hiperhidratación Anafilaxia Sobrecarga de líquidos
Pacientes con chikunguña grave	Cristaloides (solución salina normal, lactato) Coloides (albúmina, solución expansora de volumen)	
Pacientes con zika grave	Cristaloides (solución salina normal - lactato)	
Pacientes embarazadas con dengue	Coloides (albúmina, solución expansora de volumen) Sangre Hemoderivados	
Niños con arbovirosis	Esquema de hidratación por kilogramo de peso Esquema de hidratación por peso ideal	Choque por dengue Dengue grave (incluye falla orgánica) Muerte Tiempo de estancia hospitalaria Ingreso a la unidad de cuidados intensivos Hiperhidratación Anafilaxia Sobrecarga de líquidos

Subpoblaciones en las que la recomendación original podría modificarse: 1) pacientes con cardiopatía, 2) pacientes con insuficiencia renal, 3) pacientes inmunocomprometidos, 4) pacientes con comorbilidades, 5) población obesa y 6) mujeres embarazadas.

PREGUNTA 7: ¿Debe indicarse la transfusión de hemocomponentes a los pacientes con dengue y trombocitopenia?

POBLACIÓN	INTERVENCIONES/COMPARACIONES	DESENLACES
Pacientes con dengue y plaquetopenia	Hemocomponentes (por ejemplo, plaquetas, plasma fresco congelado)	Muerte Hemorragias Efectos secundarios

PREGUNTA 8: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las intervenciones usadas en el manejo del dolor y la fiebre (manejo sintomático) de los pacientes con cuadros agudos de arbovirosis?

POBLACIÓN	INTERVENCIONES/COMPARACIONES	DESENLACES
Pacientes con dengue sin signos de alarma	Paracetamol Metamizol	Control de la fiebre Control del dolor
Pacientes con dengue con signos de alarma	Aspirina AINE Medios físicos	Efectos secundarios
Pacientes con dengue grave	Medicamentos en coadministración Ningún tratamiento	
Pacientes con chikunguña	Paracetamol Metamizol Aspirina Otros AINE Medios físicos Medicamentos en coadministración Esteroides Antihistamínicos Opioides Ningún tratamiento	Control de la fiebre Control del dolor Efectos secundarios
Pacientes con zika	Paracetamol Metamizol Aspirina Otros AINE Medios físicos Medicamentos en coadministración Esteroides Antihistamínicos Ningún tratamiento Gotas oftálmicas	Control de la fiebre Control del dolor Control del prurito Control del exantema Control de la irritación conjuntival Efectos secundarios
Subpoblaciones en las que la recomendación original podría modificarse: 1) pacientes con cardiopatía, 2) pacientes con insuficiencia renal, 3) pacientes inmunocomprometidos, 4) pacientes con comorbilidades, 5) niños y 6) mujeres embarazadas.		

PREGUNTAS 9 Y 10: ¿Qué intervenciones adicionales son útiles para el manejo de pacientes con arbovirosis grave?

POBLACIÓN	INTERVENCIONES/COMPARACIONES	DESENLACES
Pacientes con dengue grave, chikunguña grave o zika grave	Inmunoglobulinas Esteroides	Muerte Efectos secundarios

PREGUNTAS 11 Y 12: ¿Cuáles son las intervenciones eficaces para prevenir la transmisión no vectorial del virus del Zika?

POBLACIÓN	INTERVENCIONES/COMPARACIONES	DESENLACES
Pacientes con zika	Uso de preservativo Lactancia materna Abstinencia sexual	Transmisión Malformaciones congénitas Aborto Muerte fetal intrauterina

ANEXO 4. Cuadros de resumen de resultados

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS PARA DIFERENCIAR LAS ARBOVIROSIS ENTRE SÍ Y DE OTRAS ENFERMEDADES FEBRILES

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 ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	1,22 (0,86-1,73) BAJA ●●○○ ^{a,b}	0,39 (0,24-0,62) MODERADA ●●●○ ^b	0,92 (0,51-1,66) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- - -	- -	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 ●●○○ ^{a,b}	0,70 (0,36-1,48) BAJA ●●○○ ^{a,b}	0,45 (0,06-3,54) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- -	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				
Linfopenia Número de participantes: 3081 (6 estudios observacionales)	1,27 (0,65-2,47) BAJA ●○○○ ^{a,b}	1,80 (1,07-3,04) BAJA ●○○○ ^{a,b}	-	2,1 (1,2-3,9) MODERADA ●●○○ ^b	-	-	Es incierto si la presencia de linfopenia 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 ●○○○ ^{a,b}	-	6,94 (1,56-30,84) MODERADA ●●○○ ^b	-	-	
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 ●○○○ ^{a,b}	3,54 (0,56-21,85) BAJA ●○○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^a	0,75 (0,06-8,16) BAJA ●○○○ ^{a,b}	0,19 (0,04-0,88) MODERADA ●●○○ ^b	2,92 (0,56-15,04) BAJA ●○○○ ^{a,b}	5,76 (0,009-3392) BAJA ●○○○ ^{a,b}	-	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 ●○○○ ^{a,b}	-	-	La prueba de torniquete positiva probablemente aumenta la probabilidad de dengue.
Acumulación de líquidos Número de participantes: 8 estudios observacionales)	3,12 (1,56-6,23) MODERADA ●●○○ ^b	5,10 (0,49-52,99) BAJA ●○○○ ^{a,b}	3,33 (2,04-5,42) MODERADA ●●○○ ^b	0,11 (0,01-1,01) BAJA ●○○○ ^{a,b}	-	-	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 ●○○○ ^{a,b}	0,19 (0,09-0,38) ALTA ●●●●	0,93 (0,32-2,65) BAJA ●○○○ ^{a,b}	2,41 (0,41-14,09) BAJA ●○○○ ^{a,b}	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 ●○○○ ^{a,b}	1,44 (1,26-1,65) MODERADA ●●○○ ^b	0,79 (0,47-1,34) BAJA ●○○○ ^{a,b}	0,81 (0,44-1,49) BAJA ●○○○ ^{a,b}	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 ●●●○ ^b	2,31 (1,72-3,11) MODERADA ●●●○ ^b	1,37 (0,75-2,51) BAJA ●●○○ ^{a,b}	0,4 (0,13-1,27) BAJA ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	0,57 (0,35-0,91) MODERADA ●●●○ ^b	1,62 (1,16-2,27) MODERADA ●●●○ ^b	2,74 (0,55-13,5) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- -	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 ●●●○ ^b	8,20 (4,00-16,81) ALTA ●●●●	0,52 (0,45-0,59) ALTA ●●●●	0,25 (0,09-0,63) MODERADA ●●●○ ^b	0,22 (0,07-0,70) MODERADA ●●●○ ^b	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 ●●●○ ^b	1,72 (0,11-25,7) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- -	- -	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 ●●●○ ^b	2,35 (1,84-3,02) ALTA ●●●●	1,54 (0,38-6,23) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- -	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 ●●○○ ^{a,b}	1,80 (1,25-2,58) ALTA ●●●●	2,25 (0,68-7,38) BAJA ●●○○ ^{a,b}	0,62 (0,30-1,29) BAJA ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	1,35 (0,37-4,89) BAJA ●●○○ ^{a,b}	3,35 (1,28-8,79) ALTA ●●●●	0,87 (0,32-2,36) BAJA ●●○○ ^{a,b}	0,2 (0,05-0,8) MODERADA ●●●○ ^b	0,08 (0,02-0,26) MODERADA ●●●○ ^b	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 ●●○○ ^{a,b}	1,32 (0,81-2,14) BAJA ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	0,55 (0,21-1,48) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- -	0,24 (0,01-3,24) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- -	- -	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)	0,04 (0,005-0,35)	-	0,48 (0,005-45,7)	-	-	La presencia de esplenomegalia podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
	BAJA ●●○○ ^{a,b}	MODERADA ●●●○ ^b	-	BAJA ●●○○ ^{a,b}	-	-	
Hemorragias Número de participantes: 30 000 (27 estudios observacionales)	2,56 (1,86-3,53)	1,81 (1,65-1,97)	0,26 (0,1-0,67)	0,84 (0,52-1,33)	1,68 (0,22-2,05)	0,59 (0,07-4,83)	La presencia de hemorragias podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
	ALTA ●●●●	MODERADA ●●●○ ^b	MODERADA ●●●○ ^b	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	
Fiebre elevada Número de participantes: 796 (3 estudios observacionales)	0,37 (0,17-0,82)	2,73 (1,35-5,49)	-	-	-	-	Es incierto si la fiebre elevada permite diferenciar las distintas arbovirosis.
	BAJA ●●○○ ^b	MODERADA ●●●○ ^b	-	-	-	-	
Disnea o dificultad respiratoria Número de participantes: 4763 (12 estudios observacionales)	1,00 (0,60-1,68)	1,81 (1,05-3,13)	0,49 (0,24-1,03)	1,83 (0,32-10,36)	-	-	Es incierto si la disnea o la dificultad respiratoria permiten diferenciar las distintas arbovirosis.
	MODERADA ●●●○ ^b	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	-	-	
Astenia Número de participantes: 11 292 (22 estudios observacionales)	1,59 (1,14-2,20)	2,64 (1,67-4,15)	1,44 (0,25-8,37)	1,00 (0,64-1,55)	0,89 (0,31-2,52)	-	La astenia podría no permitir diferenciar las distintas arbovirosis.
	MODERADA ●●●○ ^b	MODERADA ●●●○ ^b	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	-	
Artritis Número de participantes: 12 273 (4 estudios observacionales)	1,44 (0,97-2,15)	6,49 (5,74-7,34)	1,64 (0,68-3,93)	0,36 (0,21-0,63)	1,02 (0,26-3,94)	1,48 (0,46-4,73)	La artritis probablemente aumenta la probabilidad de chikunguña.
	BAJA ●●○○ ^{a,b}	MODERADA ●●●○ ^b	BAJA ●●○○ ^{a,b}	MODERADA ●●●○ ^b	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	
Fiebre prolongada Número de participantes: 573 (2 estudios observacionales)	0,45 (0,27-0,73)	-	-	0,22 (0,02-1,89)	-	-	Es incierto si la fiebre prolongada permite diferenciar las distintas arbovirosis.
	BAJA ●●○○ ^b	-	-	BAJA ●●○○ ^{a,b}	-	-	
Anemia Número de participantes: 7207 (9 estudios observacionales)	0,35 (0,02-5,74)	1,10 (0,65-1,87)	-	0,69 (0,07-6,71)	-	-	Es incierto si la presencia de anemia permite diferenciar las distintas arbovirosis.
	BAJA ●●○○ ^{a,b}	BAJA ●●○○ ^{a,b}	-	BAJA ●●○○ ^{a,b}	-	-	

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 ●●○○ ^{a,b}	1,58 (0,48-5,20) BAJA ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	1,09 (0,38-3,10) BAJA ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	0,43 (0,15-1,25) BAJA ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	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 ●●○○ ^{a,b}	- -	- -	- -	- -	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 anemia permite diferenciar las distintas arbovirosis.
Fotofobia Número de participantes: 179 (1 estudio observacional)	- -	0,64 (0,2-1,97) BAJA ●●○○ ^{a,b}	- -	- -	- -	- -	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 ●●○○ ^{a,b}	- -	- -	- -	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/10.1590/0037-8682-0161-2013>.
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-Arcila 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.Obf6aeb4d30824de63c4d5d745b217f5>.
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. 2. 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, Dalvi 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, Wills 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, Masha 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/10.1186/1471-2334-13-77>.
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.1365-3156.1998.00319.x>.
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. Elenga N, Folin M, Vandamme YM, Cuadro-Alvarez E, Long L, Njuieyon 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/10.1097/INF.0000000000001541>.
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, Elizondo 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, Vilcarrero 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://dx.doi.org/10.4269%2Fajtmh.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. Hannaoui 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, Munishi 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. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmanitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai 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/10.1086/514047>.
37. Kalayanarooj 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, Pol 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/tropej/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. Kutsuna 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.jiac.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/10.1097/INF.0b013e31824bb06d>.
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, Chaterji 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, Lawpool Sri S, Chierakul W, Leangwutiwong 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 LÁ. 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 I, 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>.

51. 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>.
52. Montero-Díaz D, Acosta-Torres J, Oller-Meneses L, 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.
53. Nimmannitya 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: apps.who.int/iris/handle/10665/148669.
54. Norlijah 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.
55. 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/10.1179/000349803235002263>.
56. Paternina-Cacedo A, De la Hoz-Restrepo F, Díaz-Quijano F, Caicedo-Torres W, Badillo-Viloria MA, Bula-Anichiarico D, et al. Features of dengue and chikungunya infections of colombian children under 24 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>.
57. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, Thuy 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.
58. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TTT, Giao 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>.
59. Reller ME, de Silva AM, Miles JJ, Jadi RS, Broadwater 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>.
60. Rodríguez-Salazar CA, Recalde-Reyes DP, González MM, Padilla-Sanabria L, Quintero-Álvarez 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.
61. Sahadeo N, Mohammed H, Allicock OM, 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>.
62. Sánchez-Carbonel J, Tantalean-Yépez D, Aguilar-Luis MA, Silva-Caso W, Weilg 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>.
63. 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/10.1002/jmv.25307>.
64. 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.
65. Silva MMO, Tauro LB, Kikuti M, Anjos RO, Santos VC, Goncalves 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>.
66. 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/10.4103/tcmj.tcmj.138.17>.
67. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Schuffenecker I, 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: [dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007603](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007603).
68. 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>.
69. Suwanmanee S, Surasombatpattana P, Soonthornworasiri N, Hamel R, Maneekan P, Misse 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>.
70. Tanner L, Schreiber M, Low JGH, Ong A, Tolfvenstam 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>.
71. Tew TH. Distinguishing dengue fever from other febrile illnesses using logistic regression analysis. Kuala Lumpur, Malaysia: Universiti Malaya; 2010.
72. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault 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>.
73. Tomashek KM, Lorenzi OD, Andújar-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>.
74. Torres FP, Esposito DL, Klein TM, Moraes FM, Persona MR, Fonseca BA. Defining the clinical manifestations of zika and dengue patients attended in Ribeirão Preto, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(5Suppl.1):430. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.abstract2016>.
75. Troyes L, Fuentes L, 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.
76. 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>.
77. 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>.
78. Viana LRC, Pimenta CJL, de Araujo EMNF, Teófilo TJS, da Costa TF, Costa KNFM. Arboviroses reemergentes: perfil clínico-epidemiológico de idosos hospitalizados. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2018;52:e03403. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017052103403>.
79. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, 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/ciw589>.
80. 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>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 2. FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON DENGUE

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 ●●●○ ^b	La presencia de acortamiento de la presión de pulso probablemente sea un predictor de dengue grave.
		5,6% ^{1a}	29,7% (15,2-49,9)	24,1% (9,6-44,3)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ●●○○ ^{c,d}	La insuficiencia renal aguda podría ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	28,5% (9-61,7)	22,9% (3,4-56,1)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ●●●○ ^b	La hipotensión arterial probablemente sea un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	24,2% (16,4-34,2)	18,6% (10,8-28,6)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ●●●● ^{e,f}	El trastorno del sensorio es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	23,7% (17-32)	18,1% (11,4-26,4)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ●●●● ^{e,f}	La hemorragia es un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	23,6% (17,3-31,3)	18,0% (11,7-25,7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●○○ ^{b,g}	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 ●●○○ ^{b,g}	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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●○○ ^{b,g}	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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●○○ ^{b,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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●○○ ^{c,d}	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 ●●○○ ^{c,d}	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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●●● ^{e,f}	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 ●●●● ^{e,f}	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				
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 ●●○○ ^{c,d}	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				
Prueba de torniquete positiva Número de participantes: 16 133 (32 estudios observacionales)	1,48 (0,99-2,20)	Bajo			BAJA ●●○○ ^{c,d}	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				
Diarrea Número de participantes: 9549 (33 estudios observacionales)	1,33 (1,06-1,68)	Bajo			BAJA ●●○○ ^{b,d}	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				
Rinorrea Número de participantes: 2118 (4 estudios observacionales)	1,24 (0,64-2,42)	Bajo			BAJA ●●○○ ^{c,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				
Anorexia o hiporexia Número de participantes: 2089 (8 estudios observacionales)	1,21 (0,68-2,15)	Bajo			BAJA ●●○○ ^{b,d}	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				
Petequias o equimosis Número de participantes: 9663 (31 estudios observacionales)	1,21 (0,96-1,52)	Bajo			BAJA ●●○○ ^{c,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				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				
		5,6% ⁱ	6,7% (5,4-8,3)	1,1% (-0,2-2,7)		
		Alto				
		Bajo				

Náuseas Número de participantes: 2967 (12 estudios observacionales)	1,21 (0,85-1,71)	Bajo			BAJA ◎◎○○ ^{c,d}	Las náuseas podrían no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	6,7% (4,8-9,2)	1,1% (-0,8-3,6)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ◎◎○○ ^{c,d}	La obesidad podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	6,5% (5,2-8,3)	0,9% (-0,4-2,7)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ◎◎○○ ^{c,d}	La desnutrición podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	6,1% (4,7-7,8)	0,5% (-0,9-2,2)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ◎◎◎◎ ^h	La presencia de erupción cutánea podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	5,8% (4,5-7,5)	0,2% (-1,1-1,9)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ◎◎○○ ^{b,h}	La presencia de tos podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	5,7% (3,7-8,9)	0,1% (-1,9-3,3)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ◎◎◎◎ ^{d,e}	La leucopenia probablemente no sea un predictor de dengue grave
		5,6% ⁱ	5,0% (4-6,1)	-0,6% (-1,6-0,5)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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 ◎◎○○ ^{b,d}	La presencia de dolor retroocular podría no ser un predictor de dengue grave.
		5,6% ⁱ	5,0% (4-6,1)	-0,6% (-1,6-0,5)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	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% ⁱ	4,9% (4,3-5,5)	-0,7% (-1,3--0,1)		
		Alto				
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% ⁱ	4,5% (3,8-5,3)	-1,1% (-1,8--0,3)		
		Alto				
		15,6% ⁱⁱ	13,9% (12,3-15,5)	-1,7% (-3,3--0,1)		
		15,6% ⁱⁱ	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, 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>.
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-Solís S, Legorreta-Soberanis J, Saldaña-Herrera VG, Salas-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. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(4):237-42.
10. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, Hung NT, Thuy TT, Lien le 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 L, 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, Chamnanchanunt 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(4):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/10.3329/jom.v7i1.1355>.
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.IJCCM.94.17>.
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 DB, Flobbe K, Cao XT, Day NP, Pham TP, Buurman WA, et al. Pathophysiologic and prognostic role of cytokines in dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 1998;177(3):778-82.
19. Bethell DB, 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.12425>.
22. Cao XT, Ngo TN, Wills 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/tropej/fmm084>.
26. Chairulfatah A, Setiabudi D, Agoes R, Colebunders R. Thrombocytopenia and platelet transfusions in dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *Dengue Bull.* 2003;27:138-43.
27. Chau TN, Anders KL, Lien le 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):e4376. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004376>.
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, Phimolthares V, Tardong P, Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W, Kowsathit P, et al. Transfusion requirements in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31(1):10-4.
32. Chuansumrit A, Puripokai C, Butthep P, Wongtiraporn W, Sasanakul W, Tangnararatchakit 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 LA, 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, Setiati 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;46:144-8.

38. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Early indicators of severity in dengue virus infection. *Enferm Infecc 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, Vesin 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, Chunsuttiwat 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/10.1590/0037-8682-0036-2018>.
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, Gélvez 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 Rios L.T., 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- 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, Sulianti 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, Ramirez 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.cytok.2012.12.024>.
53. Gupta S, Singh SK, Taneja V, Goulatia RK, Bhagat A, Puliyl 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, Kanaujiya 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/tropej/fmr020>.
55. Hanafusa S, Chanyasanha C, Sujirarat 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, Videá 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, Zoller 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. Honsawek S, Kongtawelert P, Pothacharoen P, Khongphatthanayothin 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 frver 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, Saraswat VA, 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, Atukorale 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. Kalayanarooj 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. Kalayanarooj S, Chansiriwongs V, Nimmannitya S. Dengue patients at the Children's Hospital, Bangkok: 1995-1999 review. *Dengue Bull*. 2002;26:33-43.
70. Kalayanarooj S, Chansiriwongs 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, Nimmannitya 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.* 1999a;23:1-9.
72. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai 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, Sultania 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, Ilyas 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, Kisan 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. Khei 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. Khongphatthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachokchaiwattana P, La-Orkhun V, Khumtonvong A, Boonlartaveechoke 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/10.1097/01.PCC.0000288672.77782.D4>.
79. Khongphatthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachokchaiwattana P, Satupan 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, Sujirarat 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/10.1177/0049475517691878>.
84. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat 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, Palaniandavan 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, Nimmannitya 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, Nimmannitya 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 PL, 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/10.3844/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/10.1186/1471-2334-13-498>.
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 Azeredo 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, Chaterji 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/j.rchipe.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. Mairuhu AT, Peri G, Setiati TE, Hack CE, Koraka P, Soemantri A, et al. Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. *J Med Virol*. 2005;76(4):547-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.20397>.
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, Ranatunga 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, Pleitéis 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, Chansamouth V, Vongsouvat 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, Feris-Iglesias 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, Jelitta J, Umadevi 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 Fc RIIa 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. Norlijah 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.
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.JIN_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.v11i3.23496>.
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, Wills 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. Pichainarong N, Mongkalagoon N, Kalayanarooj 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, Wisitwong 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, Thulasingam 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):SCO1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/32021.11528>.
152. Pozo-Aguilar 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/s15010-013-0405-3>.
154. Priyadarshini D, Gadia 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/pi54.3.2014.181-5>.
156. Rajendiran S, Lakshamanappa HS, Zachariah B, Nambiar S. Desialylation 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, Hilal 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, Basilio-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/s12664-013-0382-6>.

164. Santos GBG. Factores asociados a la ocurrencia de casos graves de dengue: análisis de los años epidémicos de 2007-2008 en el Río de Janeiro (tesis). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2012.
165. Sathuphan P, Khongphattayanayotin 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/jlumhs.161540487>.
171. Shivbalan 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, Jiwariyavej V, Choekjindachai 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. Soundravalley 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, Nimmanitya S, Sripaisarn T, Kamolsilpa M, Pulgate 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, Casapia 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.epiredperu.net/rpe_ediciones/2011_V15_No1/3AO_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, Khongphattayanayotin 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-Oliviera 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. Tamibmaniam 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. Anner L, Schreiber M, Low JGH, Ong A, Tolfvenstam 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-8 and severity of dengue shock syndrome in children. *paediatr Indones*. 2016;56(2):79. Disponible en: <https://doi.org/10.14238/pi56.2.2016.79.83>.
186. Temprasertudee S, Thanachartwet V, Desakorn V, Keatkla J, Chantratita W, Kiertiburanakul 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/yoken.JJID.2017.457>.
187. Thanachartwet V, Desakorn V, Sahassananda D, Jittmittraphap A, Oer-areemit N, Osothomboon 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-areemit N, Chamnanchanunt S, Sahassananda D, Jittmittraphap 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, Kaidomar 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, Nantasook J, Poovorawan Y. Serum nitric oxide in children with dengue infection. *Asian 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, Estofolete 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 de Weg 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 Vitoria, 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. *Biomédica.* 2013;33(Supl.1):63-9.
205. Wakimoto MD. Fatores associados ao dengue grave em crianças: estudo caso-controle 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, Siikamaki H, Gjorup 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/pi53.4.2013.187-92>.
211. Wills 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>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 3. HIDRATACIÓN ORAL PARA PACIENTES CON DENGUE

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) ¹	0,52 (0,19-1,41)	17,6%	10,0% (3,9-23,2)	-7,6% (-13,7-5,6)	BAJA ●●○○ ^{a,b}	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) ²	0,19 (0,11-0,35)	Observado 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) ¹	0,53 (0,21-1,29)	20,0%	11,7% (5-24,4)	-8,3% (-15-4,4)	BAJA ●●○○ ^{a,b}	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) ³	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 ●○○○ ^{c,d}	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) ⁴	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 ●○○○ ^{a,d,e}	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/eid0908.020456>.
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. Naingolan L, Bardosono S, Iyas EII. 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.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 4. HIDRATACIÓN PARENTERAL DE LOS PACIENTES CON DENGUE Y SIGNOS DE ALARMA

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) ^{1,2}	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) ^{1,3}	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 hidrosalina Número de participantes: 1 734 (1 estudio observacional) ⁴	En un estudio en que se evaluó el impacto de la hidratación intravenosa sobre el riesgo de la sobrecarga hidrosalina 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 hidrosalina.	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

- Borghi 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, Schvartsman 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, Junghans T, Wills BT, Jaenisch 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>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 5. CRISTALOIDES FRENTE A COLOIDES PARA LA REANIMACIÓN INICIAL DE LOS PACIENTES CON DENGUE

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) ^{1,4,a}	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 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 ⊙⊙○○ ^{b,c}	-
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,a}	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,a}	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 ⊙⊙○○ ^{b,c}	-

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, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):204-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/318479>.
3. Wills 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/pi49.2.2009.97-103>.
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>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 6. TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES PARA LOS PACIENTES CON DENGUE Y TROMBOCITOPENIA

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,a,b}	5,36 (0,25-115,00)	Bajo			MUY BAJA ⊙○○○ ^{c,d}	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) ^{2,4,b,e}	0,71 (0,14-3,65) ^f	Población de estudio			MUY BAJA ⊙○○○ ^{c,d}	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) ^f		
		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,a,b}	0,58 (0,18-1,90)	3,1%	1,8% (0,6-5,7)	-1,3% menos (-2,5-2,6)	BAJA ⊙⊙○○ ^{c,d}	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) ^{7,a}	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) ^{1,2,4,b,e}	8,23 (1,84-36,81) ^f	0,4%	2,8% (0,7-11,6)	2,5% (0,3-11,2) ^f	MODERADA ⊙⊙⊙○ ^c	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/cmj.v53i2.229>.
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>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 7. MANEJO SINTOMÁTICO DE ARBOVIROSIS AGUDAS

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)² 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^{2,3} 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)² 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 incoherencia¹⁻⁶.</p>	MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,d}
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)^{7,8} 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%)⁵. 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)⁹, 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 metamizol⁹; 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^{10,11}; 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 hepática⁷; 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^{5,7-11}.</p>	MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,f}

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 alarma⁸. 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 dengue¹³. 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^{4,5,8,13-15}.</p>	MUY BAJA ⊙○○○ ^{g,h}
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 dengue¹⁶. 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 enfermedad¹⁶⁻¹⁸.</p>	BAJA ⊙●○○○ ^h
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)¹⁹. 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^{19,20}.</p>	BAJA ⊙●○○○ ^{i,j}

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.

- ^a 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.
- ^b 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.
- ^c 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.
- ^d 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.
- ^e 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.
- ^f 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).
- ^g Existen limitaciones metodológicas en los estudios primarios identificados.
- ^h Se cuenta con insuficiente cantidad de efectos secundarios, de pacientes o de ambos.
- ⁱ 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).
- ^j 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

- 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>.
- 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/10.4038/jccp.v48i2.7824>.
- 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>.
- Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LÁ, Martínez-Vega RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(10):593-7.
- Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LÁ, 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>.
- 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>.
- Vasikasin V, Rodjmrongrattana T, Chuerboonchai W, Siriwiwattana 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).
- Céspedes-Lesczinsky 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.
- Pandjpong D, Saengsuri P, Rattarittamrong R, Rujipattanakul 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/imj.12756>.
- Djossou F, Vesin 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>.
- Thomas L, Brouste Y, Najjioullah 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>.
- 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.
- 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.
- Gutiérrez-Lesmes OA, Plata-Casas LI, Montañón-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/rus.161803.60>.
- Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni 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>.
- 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>.
- Waljee 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>.
- 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>.
- Malavige GN, Wijewickrama A, Fernando S, Jeewandara C, Ginneiliya 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>.
- 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>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 8. CORTICOIDES PARA LOS PACIENTES CON ARBOVIROSIS GRAVE

Esteroides para los pacientes con arbovirolosis grave

Población: pacientes con arbovirolosis 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) ^a	0,681 (0,42-1,11)	Población de estudio			BAJA ⊗⊗○○ ^{b,e}	El uso de esteroides podría disminuir la mortalidad en choque por dengue.		
		21,3% ¹	14,5% (9-23,7)	-6,8% menos (-12,4-2,3)				
		Bajo						
		13,0% ¹	8,8% (5,5-14,4)	-4,2% (-7,5-1,4)				
		Alto						
		18,0% ¹	12,2% (7,6-20)	-5,8% (-10,4-2)				
		Población de estudio					MUY BAJA ⊗○○○ ^{f,g}	El uso de esteroides podría no aumentar la mortalidad en choque por dengue.
		37,2% ²	35,0% (33,1-37,2)	-2,2% (-4,1-0)				
Bajo								
13,0% ¹	12,2% (11,6-13)	-0,8% (-1,4-0)						
		Alto						
		18,0% ¹	16,9% (16-18)	-1,1% (-2-0)				
		Población de estudio					BAJA ⊗⊗○○ ^{b,d,e}	El uso de esteroides podría no impactar en la necesidad de transfusión en pacientes con choque por dengue.
		24,0% ¹	25,9% (12,5-53,8)	1,9% (-11,5-29,8)				
Bajo								
21,0% ¹	22,7% (10,9-47)	1,7% (-10,1-26)						
		Alto						
		26,0% ¹	28,1% (13,5-58,2)	2,1% (-12,5-32,2)				
		Población de estudio					BAJA ⊗⊗○○ ^{d,g}	El uso de esteroides podría no impactar en la estancia hospitalaria de pacientes con choque por dengue.
		La media estancia hospitalaria era 6,2 días ¹	-	DM = 1,1 días mayor ¹ (1,83 menor a 4,03 mayor)				
Bajo								
Alto								

Efectos secundarios: sangrado gastrointestinal Evaluado con: número de casos con sangrado gastrointestinal Número de participantes: 4243 (17 ensayos clínicos aleatorizados) ^a	1,09 ² (0,86-1,38)	5,5% ²	6,0% (4,7-7,5)	0,5% (-0,8-2,1)	MUY BAJA ⊙○○○ ^{h,i}	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 ² (0,33-1,03)	5,9% ²	3,4% (2-6,1)	-2,5% (-4-0,2)	MUY BAJA ⊙○○○ ^{i,k}	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 ² (45,00-1,82)	2,6% ²	2,4% (4,7-100)	-0,2% (2,1-114,7)	MUY BAJA ⊙○○○ ^{i,k}	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>.
- Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon 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>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 9. INMUNOGLOBULINAS PARA LOS PACIENTES CON ARBOVIROSIS GRAVE

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

Población: pacientes con arbovirolosis 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) ^a	MUY BAJA ⊙○○○ ^{b,d}	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 ⊙○○○ ^{b,d}	
Efectos secundarios (hemólisis extravasular) 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 ⊙○○○ ^{b,c,e,f}	
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 ⊙○○○ ^{b,d}	

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, Bhalla 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, Saito 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.cmi.2016.12.027>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 10. USO DEL PRESERVATIVO PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN NO VECTORIAL DEL VIRUS DEL ZIKA

Uso del preservativo para la prevención de la transmisión no vectorial del virus del Zika

Población: personas expuestas a la transmisión no vectorial del virus del Zika

Intervención: relaciones sexuales con preservativo

Comparación: relaciones sexuales sin preservativo

Resultado Número de participantes (estudios)	Impacto	Certeza
Transmisión sexual Evaluado con: casos confirmados de transmisión de la infección por el virus del Zika por vía sexual (18 estudios observacionales)	Una revisión sistemática cualitativa evaluó el riesgo de transmisión de la infección por el virus del Zika por medio de relaciones sexuales. La revisión compiló 18 estudios que indicaron la transmisión de persona a persona, para un total de 27 episodios de infección probable o confirmada por el virus del Zika. Los mecanismos más frecuentes registrados fueron hombre a mujer (25/27), hombre a hombre (1/27) y mujer a hombre (1/27). Los casos fueron confirmados por pruebas serológicas o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR); los autores no comunicaron los métodos de confirmación en la población que tuvo las relaciones sexuales con los casos índice ^a .	MUY BAJA ●○○○ ^{a,b}
Transmisión sexual (67 estudios observacionales)	Una revisión sistemática ¹ describió los desenlaces de transmisión sexual del zika. La frecuencia notificada de transmisión sexual fue de 52/5627 casos en Estados Unidos de América (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC por su sigla en inglés) y de 20/1737 casos en Europa. De manera complementaria a las notificaciones de los organismos de salud, la revisión incluyó 24 notificaciones con un total de 36 parejas con transmisión sexual primaria del virus del Zika; la transmisión de las parejas fue de casos índice que regresaron de zonas donde el zika era endémico. De manera similar que la otra revisión incluida, los mecanismos más frecuentes de transmisión fueron de hombre a mujer y por relación pene-vagina, aunque también se comunicaron como posibles rutas de transmisión el sexo oral y el sexo anal ² .	MUY BAJA ●○○○ ^c
Transmisión sexual: uso de preservativo (10 ensayos clínicos aleatorizados)	Una revisión sistemática que incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de intervenciones complejas de promoción de uso de preservativo, mostró una reducción significativa en el riesgo de infecciones de transmisión sexual ³ .	MODERADA ●●●○ ^d
Transmisión asociada al uso del preservativo (14 estudios observacionales)	Seroconversión en los usuarios catalogados como "siempre usan preservativo": frecuencia, 11/587 personas; incidencia: 1,14 por cada 100 personas/año. Seroconversión en los usuarios catalogados como "nunca usan preservativo": frecuencia, 40/276; incidencia, 6,68 por cada 100 personas/año ⁴ .	MUY BAJA ●○○○ ^{d,e}

Notas

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

IC: intervalo de confianza.

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 Los autores de la revisión indican una MODERADA calidad global de la evidencia, sin especificar la calidad de las notificaciones de caso incluidas.

^b Ausencia de comparador dado el diseño

^c En la evaluación del riesgo de sesgo, hubo 7/66 notificaciones con concepto de "certeza diagnóstica alta" en las parejas sexuales de los casos índice.

^d La evidencia provino de estudios que evaluaron el papel del uso de preservativo en la seroconversión de pacientes con VIH.

^e Pese a que no hay información cuantitativa sobre el grado de heterogeneidad, los autores señalan una heterogeneidad significativa entre las cohortes para evaluar la seroconversión en población que nunca usaba condones.

Fuentes

1. Counotte MJ, Kim CR, Wang J, Bernstein K, Deal CD, Broutet NJN, Low N. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: A living systematic review. PLoS Med. 2018;15(7):e1002611. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002611>.
2. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2017;23(5):296-305.
3. Free C, Roberts IG, Abramsky T, Fitzgerald M, Wensley F. A systematic review of randomised controlled trials of interventions promoting effective condom use. J Epidemiol Community Health. 2011;65(2):100-10. Disponible en: [dx.doi.org/10.1136%2Fjech.2008.085456](https://doi.org/10.1136%2Fjech.2008.085456).
4. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD003255. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003255>.

CUADRO DE RESUMEN DE RESULTADOS 11. LACTANCIA MATERNA EN LAS PACIENTES CON ZIKA

Suspender la lactancia materna comparada con mantener la lactancia materna para la prevención de la transmisión no vectorial del virus del Zika

Paciente o población: personas expuestas a la transmisión no vectorial del virus del Zika

Intervención: suspender la lactancia materna

Comparación: mantener la lactancia materna

Resultado Número de participantes (estudios)	Impacto	Certeza
Transmisión de la enfermedad Evaluado con: número de casos confirmados con zika Número de participantes: 3 (2 estudios observacionales)	Una revisión sistemática de la bibliografía especializada ^a evaluó el riesgo de transmisión no vectorial del virus del Zika asociado a la lactancia materna. Como resultado, la revisión encontró dos notificaciones de caso correspondientes a un total de 3 parejas de madre e hijo. La primera madre inició la lactancia materna el día 1 del posparto, el día 2 del posparto se confirmó la infección por el virus del Zika por PCR en saliva y suero, y al día 3, se confirmó la infección en el recién nacido por PCR en suero y saliva. La segunda madre obtuvo confirmación de la infección por PCR en suero los días 1 y 5 del posparto e inició lactancia materna al día 3 del posparto. La prueba PRC en suero del recién nacido los días 0 y 3 fue negativa, pero se tornó positiva en las evaluaciones de los días 4 y 7. La tercera madre inició la lactancia el día del parto y desarrolló fiebre y exantema los días subsecuentes. El día 3 se confirmó la infección por medio de PCR en suero. Los datos del recién nacido fueron notificados como ambiguos. Con base en estos resultados, en las directrices de la OMS sobre alimentación infantil en zonas de transmisión del virus del Zika figura una recomendación a favor de la lactancia materna en madres con cuadro sospechoso, probable o confirmado de infección por el virus del Zika ² .	MUY BAJA ⊙○○○ ^a

Notas

^a La evidencia corresponde a notificaciones de casos.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuentes

1. Colt S, García-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Weise-Prinzo ZC, et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(4):e0005528. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005528>.
2. Organización Mundial de la Salud. Guideline: Infant feeding in areas of Zika virus transmission [Internet]. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: www.who.int/publications/i/item/9789241549660.

ANEXO 5. Cuadros GRADE de evidencia a recomendaciones

MARCO DE REFERENCIA 1. SIGNOS DE ALARMA Y CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DENGUE

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?	
Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>En una revisión sistemática se identificaron 291 964 casos asociados a brotes de dengue notificados en la bibliografía especializada. La mayoría fueron de China, Singapur y Malasia, mientras que 19,4% de estos casos fueron registrados en la Región de las Américas. La mitad de los brotes ocurrieron en zonas urbanas y la edad media de las personas infectadas fue de 30 años¹.</p> <p>La incidencia de casos de dengue al año en todo el mundo es de 58,4 millones, de los cuales 10,53 millones son internados y 13 586 fallecen a causa de esta enfermedad².</p> <p>En zonas endémicas, aproximadamente 10% de los episodios de fiebre corresponden a dengue confirmado, de los cuales 11,1% requieren hospitalización³.</p> <p>En una revisión sistemática que evaluó la seroprevalencia de dengue, chikunguña y zika, se informó una prevalencia de dengue asintomático entre 22% y 99% (media 65%), de chikunguña asintomático entre 4% y 65% (media 26%) y de zika asintomático entre 29% y 80% (media 55%). Estas estimaciones no difirieron significativamente entre continentes para ninguno de los arbovirus⁴.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>
EFFECTOS DESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?	
Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Véase el cuadro de resumen de resultados 2 (anexo 4).</p>	<p>Se identificaron los siguientes factores pronósticos o marcadores de dengue grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> Acortamiento de la presión de pulso Insuficiencia renal aguda Hipotensión arterial Trastorno del sensorio Sangrado (incluidas las mucosas) Acumulación de líquidos Aumento del tiempo de llenado capilar Embarazo (especialmente el tercer trimestre) Disnea o dificultad respiratoria Hepatomegalia Dolor abdominal Hematuria microscópica Trombocitopenia Coagulopatía Esplenomegalia Elevación de las transaminasas Aumento progresivo del hematocrito Vómitos

EFFECTOS INDESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?

Evidencia de investigación

Véase el cuadro de resumen de resultados 2 (anexo 4).

Consideraciones adicionales

Se identificaron los siguientes factores como NO predictores ni marcadores de dengue grave:

- Fiebre elevada
- Prueba de torniquete positiva
- Diarrea
- Rinorrea
- Anorexia o hiporexia
- Petequias o equimosis
- Náuseas
- Obesidad (considerada como factor de riesgo potencial y no predictor potencial)
- Desnutrición
- Erupción cutánea
- Tos
- Leucopenia
- Dolor retroocular
- Cefalea
- Mialgias o artralgias

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?

Evidencia de investigación

Véase el cuadro de resumen de resultados 2 (anexo 4).

Cuadro 1. Predictores de enfermedad grave en pacientes con dengue, chikunguña o zika

Certeza de la evidencia	Dengue	Chikunguña	Zika
ALTA (factores pronósticos confirmados)	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal - Trastornos del sensorio - Sangrado (incluye las mucosas) - Acumulación de líquidos - Disnea o dificultad respiratoria - Hepatomegalia - Trombocitopenia - Elevación de las transaminasas - Aumento progresivo del hematocrito - Vómitos 	-	-
MODERADA (probables factores pronósticos)	<ul style="list-style-type: none"> - Acortamiento de la presión de pulso - Hipotensión arterial 	-	-
BAJA (posibles factores pronósticos)	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal aguda - Aumento del tiempo de llenado capilar - Embarazo - Tercer trimestre de embarazo (frente a primer trimestre) - Hematuria microscópica - Coagulopatía - Esplenomegalia - Fiebre elevada - Prueba de torniquete positiva - Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal aguda - Trastorno del sensorio - Sangrado - Disnea o dificultad respiratoria - Elevación de las transaminasas - Dolor abdominal - Rinorrea - Anorexia o hiporexia - Petequias o equimosis - Erupción cutánea - Tos - Compromiso reumático grave inicial 	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Náuseas

El panel acordó que las variables predictoras que no estuviesen sustentadas en certeza de la evidencia MODERADA o ALTA, no serían consideradas como signo de alarma ni como criterios de hospitalización.

De los potenciales factores pronósticos identificados, los que cumplieron esta condición fueron:

- Hematuria microscópica
- Coagulopatía
- Esplenomegalia
- Embarazo
- Aumento del tiempo de llenado capilar
- Insuficiencia renal aguda

VALORES**¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los desenlaces principales?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia.	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.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?**

Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>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)^{2,5-7}. El impacto más grande correspondería a costos asociados a la pérdida de productividad⁵ y a los costos asociados a la hospitalización⁶.</p> <p>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 salud⁷.</p> <p>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 familiar⁹.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

EQUIDAD**¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?**

Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Múltiples estudios realizados en países de América Latina y el Caribe sugieren, en su conjunto, que aquellos pertenecientes a estratos socioeconómicos más bajos se encuentran en desventaja. Este grupo tiene menos acceso a los servicios médicos, los medicamentos y la educación¹⁰⁻²⁴.</p> <p>Según el análisis de la información obtenida entre el 2005 y el 2010, se informó que, entre los distintos países de la Región, las inequidades en la salud fueron peores en Haití, Guatemala, Bolivia (Estado Plurinacional de), Venezuela (República Bolivariana de) y Honduras. En contraste, los cinco países con mejor estatus de salud fueron Cuba, Argentina, Uruguay, Chile y México²¹.</p> <p>Para una gran parte de la sociedad, los gastos en medicamentos continúan siendo un componente importante de los gastos de bolsillo debido a la falta de servicios adecuados de cobertura médica. La media de gastos de bolsillo en medicamentos en la Región, se estimó en US\$ 97 per cápita, en un rango de US\$ 7 en Bolivia (Estado Plurinacional de) a más de US\$ 160 en Argentina y Brasil²⁵.</p> <p>La seroprevalencia de dengue, chikunguña y zika se asoció fundamentalmente a la edad y a factores socioeconómicos, del medioambiente y de la conducta. Las clases sociales más bajas, que viven en zonas urbanas y en condiciones que favorecen el desarrollo del vector, son las que presentaron mayor probabilidad de seroprevalencia positiva⁴.</p> <p>En una revisión sistemática que incluyó 12 estudios, se encontró que en 9 de ellos había asociación entre alguna variable relacionada con el estatus socioeconómico bajo y el riesgo de dengue²⁶.</p> <p>En un estudio en que se analizó la exposición a la violencia por zona geográfica dentro de la ciudad de Cali, Colombia, se informó que dicha exposición se asociaba con infección por arbovirus²⁷.</p>	<p>La mayoría de los factores pronósticos identificados son fácilmente aplicables en cualquier ámbito por lo que es improbable que exista un impacto negativo sobre la equidad. Sin embargo, la inclusión de la elevación de las transaminasas, que requiere un análisis específico de laboratorio, podría reducir la equidad.</p>

VIABILIDAD

¿Es factible implementar la intervención?

Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
No se identificó evidencia.	Se consideró que no sería factible establecer algunos de los potenciales factores pronósticos identificados como signos de alarma, por el momento en el que se presentan. El panel acordó que el acortamiento de la presión de pulso, la disnea, el sangrado mayor y la hipotensión arterial se presentan tardíamente y forman parte de la definición de dengue grave, por lo cual no serían manifestaciones clínicas apropiadas para ser utilizadas como signos de alarma, pero sí como criterios de hospitalización.

Conclusiones

Recomendaciones

1. Los siguientes factores deberían utilizarse como signos de alarma de evolución a dengue grave:

- Dolor abdominal
 - Justificación: por la progresión al choque por dengue.
 - Aclaración: progresivo hasta ser continuo o sostenido e intenso y al final de la etapa febril.
- Trastorno del sensorio
 - Aclaración: irritabilidad, somnolencia, letargo.
- Sangrado de mucosas
 - Aclaración: gingivorragia, epistaxis, sangrado vaginal no asociado con la menstruación, hematuria.
- Acumulación de líquidos
 - Justificación: se decide incluir como signo de alarma porque su solo hallazgo o detección no define ni indica la gravedad de la enfermedad.
 - Aclaración: detectada por clínica, por estudios por imágenes, o ambos, al final de la etapa febril.
- Hepatomegalia
 - Aclaración: de instalación brusca. Mayor de 2 cm por debajo del reborde costal.
- Aumento progresivo del hematocrito
 - Justificación: signo cardinal de la extravasación.
 - Aclaración: se reforzará la capacitación de los médicos para valorar otros signos CLÍNICOS de alarma de forma temprana para no retrasar la reanimación a la espera de los resultados de laboratorio.
- Vómitos
 - Aclaración: debe valorarse la recurrencia para definirla como signo de alarma, considerado como la presencia de tres o más en una hora o cuatro en seis horas.

2. Los siguientes factores NO deberían utilizarse como signos de alarma de evolución a dengue grave:

- Sangrado clínicamente relevante (no incluye el sangrado de mucosas)
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Dificultad respiratoria
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Trombocitopenia
 - Justificación: 1) la frecuencia del evento y los problemas de factibilidad de las admisiones hospitalarias y 2) se consideró que no es un signo de extravasación que implique la necesidad de hidratación parenteral inmediata.

- Elevación de las transaminasas
 - Justificación: 1) los valores de ALT mayores de 1000 U/L forman parte de la definición o son manifestación de dengue grave; 2) la variabilidad en la definición de elevación determinó la dificultad para aplicar este factor de riesgo como signo de alarma, y 3) los costos para la determinación sistemática en la valoración del caso sospechoso de dengue.
- Acortamiento de la presión de pulso
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Hipotensión arterial
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Hematuria microscópica
 - Justificación: la certeza de la evidencia BAJA.
- Coagulopatía
 - Justificación: la certeza de la evidencia BAJA.
- Esplenomegalia
 - Justificación: la certeza de la evidencia BAJA.

3. Los siguientes criterios deberían utilizarse para decidir la hospitalización o el ingreso a una unidad de dengue:

- Pacientes con los signos de alarma establecidos en estas directrices
- Pacientes con dengue grave, según la definición de la OMS del 2009¹

Otros criterios:

- Dificultad respiratoria
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Acortamiento de la presión de pulso
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Hipotensión arterial
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Insuficiencia renal aguda
 - Justificación: la presencia de insuficiencia renal aguda resultó un factor pronóstico para enfermedad grave.
- Aumento del tiempo de llenado capilar
 - Justificación: forma parte de la definición o es manifestación de dengue grave.
- Embarazo
 - Justificación: el embarazo, en especial en el tercer trimestre, resultó un factor pronóstico para enfermedad grave.
- Coagulopatía
 - Justificación: a pesar de estar sustentada por certeza de la evidencia BAJA, el panel consideró que la coagulopatía podría ser una manifestación de enfermedad grave, por lo cual se la incluyó como criterio de ingreso.
- Intolerancia a la vía oral
 - La hidratación oral es un pilar fundamental del manejo de pacientes con dengue.
- Otros
 - Otros factores que pueden determinar la necesidad de hospitalización de pacientes con dengue incluyen: la presencia de comorbilidades diferentes de las mencionadas antes, los extremos de la vida, y condiciones sociales y ambientales. La decisión de admitir pacientes con las mencionadas condiciones deberá individualizarse.

Consideraciones del subgrupo

No se enunciaron consideraciones del subgrupo.

¹ Véase la definición en Organización Panamericana de la Salud, Programa Especial para la Investigación y Capacitación de Enfermedades Tropicales. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control de [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2010. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/31071.

Consideraciones de implementación

No se enunciaron consideraciones de implementación.

Prioridades de investigación

Evaluar las comorbilidades como factores pronósticos.

Fuentes

1. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:317. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00317>.
2. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935-41. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8).
3. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, Nealon J, Zambrano B, Wartel A, et al. Symptomatic dengue in children in 10 Asian and Latin American countries. *NEJM*. 2016;374:1155-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503877>.
4. Fritzell C, Rousset D, Adde A, Kazanji M, van Kerkhove MD, Flamand C. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006533. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006533>.
5. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:111. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.111>.
6. Oliveira LNdS, Itria A, Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. *PLoS One*. 2019;20;14(2):e0211401. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211401>.
7. Parente MPPD, de Siqueira Filha NT, Cortés F, Itria Jr. A, Siqueira Jr. JB, Martelli CMT. Systematic review of societal and health system cost of dengue in Latin America. *Revista de Patología Tropical*. 2017;46(4). Disponible en: <https://doi.org/10.5216/rpt.v46i4.51011>.
8. Rodríguez-Valdés A, Arias-Díaz Yt, Gámez-Sánchez D. Evaluación económica de la atención a pacientes en la epidemia de dengue. *MediSan*. 2012;16(05).
9. Tam PT, Dat NT, Tan HLM, Thi XCP, Duc HM, Tu TC, et al. High household economic burden caused by hospitalization of patients with severe dengue fever cases in Can Tho Province, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(3):554-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12.0101>.
10. de Albuquerque MV, Viana ALdÁ, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1055-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
11. Almeida G, Sarti FM, Ferreira FF, Díaz MDM, Campino ACC. Analysis of the evolution and determinants of income-related inequalities in the Brazilian health system, 1998-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200003>.
12. Petrerá M, Valdivia M, Jiménez E, Almeida G. Equity in health and health care in Perú, 2004-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):131-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200008>.
13. Rocha TAH, da Silva NC, Amaral PV, Barbosa ACQ, Rocha JVM, Alvares V, et al. Addressing geographic access barriers to emergency care services: a national ecologic study of hospitals in Brazil. *Int J Equity Health*. 2017;16:149. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0645-4>.
14. Ayala-García J. La salud en Colombia: más cobertura, pero menos acceso. Documentos de Trabajo sobre Economía Regional. 2014;204.
15. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Socioeconomic inequalities in expenditures and income committed to the purchase of medicines in Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(5):897-905.
16. Ruiz-Gómez F, Zapata-Jaramillo T, Garavito-Beltrán L. Colombian health care system: results on equity for five health dimensions, 2003-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):107-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200005>.
17. Rodríguez-López S, Colantonio SE, Celton DE. Socioeconomic inequalities in self-reported health and physical functioning in Argentina: findings from the national survey on quality of life of older adults 2012 (ENCaViAM). *Journal of Biosocial Science*. 2017;49(5):97-610.
18. Vásquez F, Paraje G, Estay M. Income-related inequality in health and health care utilization in Chile, 2000-2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):98-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200004>.
19. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PRB, Damacena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:217. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-217>.
20. Scott E, Theodore K. Measuring and explaining health and health care inequalities in Jamaica, 2004 and 2007. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200006>.
21. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. [Inequities in health among Latin American and Caribbean countries (2005-2010)]. *Gac Sanit*. 2013;27(4):292-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.007>.
22. Asteazarán S, Gagliardino JJ, Elgart JF. Health inequalities and the impact on the prevalence of cardiovascular risk factors and chronic complications in Argentina: a study on national risk factors surveys. *Medwave*. 2017;17(9):e7083. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7083>.
23. Boccolini PMM, Duarte CMR, Marcelino MA, Boccolini CS. Social inequalities in limitations caused by chronic diseases and disabilities in Brazil: the 2013 National Health Survey. *Cien Saude Colet*. 2017;22(11):3537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.22552017>.
24. Dachs JNW, Ferrer M, Flórez CE, Barros AJD, Narváez R, Valdivia M. Inequalities in health in Latin America and the Caribbean: descriptive and exploratory results for self-reported health problems and health care in twelve countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11(5-6):335-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000500009>.
25. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas 2017. Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: www.paho.org/salud-en-las-americas-2017?p=59.
26. Mulligan K, Dixon J, Sinn CLJ, Elliott SJ. Is dengue a disease of poverty? A systematic review. *Pathog Glob Health*. 2015;109(1):10-8. Disponible en: 10.1179/2047773214Y.0000000168.
27. Krystosik AR, Curtis A, LaBeaud AD, Davalos DM, Pacheco R, Buritica P, et al. Neighborhood violence impacts disease control and surveillance: case study of Cali, Colombia, from 2014 to 2016. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2144. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph15102144>.

MARCO DE REFERENCIA 2. HIDRATACIÓN ORAL INTENSA DE LOS PACIENTES CON DENGUE

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	Además del riesgo de extravasación de plasma, los pacientes con dengue pueden deshidratarse debido a fiebre, vómitos, diarrea y anorexia. Por lo tanto, si el manejo no es adecuado, pueden evolucionar a formas grave de la enfermedad ¹ . La hidratación oral intensa podría mejorar la evolución de estos pacientes, manteniendo un adecuado volumen plasmático circulante ² .	No se presentaron observaciones adicionales.
EFFECTOS DESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input checked="" type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 3 (anexo 4).	El panel consideró como muy relevantes los efectos sobre la hospitalización y la necesidad de hidratación parenteral.
EFFECTOS INDESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 3 (anexo 4).	No se presentaron observaciones adicionales.

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?

Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> MUY BAJA <input checked="" type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia	No se presentaron observaciones adicionales.
	Hospitalización Evaluado con: impacto de una estrategia para aumentar y registrar la ingestión oral de líquidos en pacientes con tres o más días de fiebre y trombocitopenia Seguimiento: 2 meses	CRÍTICA	BAJA ●●○○ ^{a,b}	
	Hospitalización Evaluado con: consumo de más de 5 vasos de agua en pacientes con dengue y sin choque (fiebre por dengue o fiebre por dengue hemorrágico)	CRÍTICA	BAJA ●●○○	
	Necesidad de hidratación parenteral Evaluado con: impacto de una estrategia para aumentar y registrar la ingestión oral de líquidos en pacientes con tres o más días de fiebre y trombocitopenia Seguimiento: 2 meses	ELEVADA	BAJA ●●○○ ^{a,b}	
	Evolución clínica Evaluado con comparación entre la hidratación por vía oral y la parenteral en pacientes con dengue sin choque (fiebre por dengue hemorrágico I-II)	CRÍTICA	MUY BAJA ●●○○ ^{c,d}	
	Evolución clínica Evaluado con: comparación entre solución isotónica y agua por vía oral, en adición a hidratación parenteral, en pacientes con dengue NO grave	CRÍTICA	MUY BAJA ●●○○ ^{a,d,e}	
Notas ^a Ausencia de estudios con enmascaramiento, pérdida significativa de información o ambas. ^b El IC de 95% incluye la ausencia de beneficios. ^c Estimaciones no ajustadas. ^d Tamaño óptimo de muestra no alcanzado. ^e Todos los pacientes fueron tratados con hidratación parenteral. En los pacientes que no reciben hidratación parenteral, el efecto de la intervención podría ser significativamente distinto.				

VALORES

¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia.	El panel consideró que, teniendo en cuenta las características de la intervención, todas o casi todas las personas preferirían recibirla.

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	No se presentaron observaciones adicionales.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input checked="" type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>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)^{3,6}. El impacto más grande correspondería a costos asociados con la pérdida de productividad³ y a los costos asociados con la hospitalización⁷.</p> <p>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 salud⁶.</p> <p>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 familiar⁸.</p> <p>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)⁹.</p>	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.

EQUIDAD**¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input checked="" type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>Múltiples estudios realizados en países de América Latina y el Caribe sugieren, en su conjunto, que aquellos pertenecientes a estratos socioeconómicos más bajos se encuentran en desventaja. Este grupo tiene menos acceso a servicios médicos, medicamentos y educación¹⁰⁻²³.</p> <p>Según el análisis de la información obtenida entre el 2005 y el 2010, se informó que, entre los distintos países de la Región, las inequidades en la salud fueron peores en Haití, Guatemala, Bolivia (Estado Plurinacional de), Venezuela (República Bolivariana de) y Honduras. En contraste, los cinco países con mejor estatus de salud fueron Cuba, Argentina, Uruguay, Chile y México²¹.</p> <p>Para una gran parte de la sociedad, los gastos en medicamentos continúan siendo un componente importante de los gastos de bolsillo debido a la falta de servicios de cobertura médica adecuados. La media de gastos de bolsillo en medicamentos per cápita en la Región, se estimó en US\$ 97, en un rango de US\$ 7 en Bolivia (Estado Plurinacional de) a más de US\$ 160 en Argentina y Brasil²⁴.</p>	En regiones con menor acceso a servicios de salud de alta complejidad, una intervención sencilla, aplicable en atención primaria y que reduzca las intervenciones más complejas, favorece la equidad.

ACEPTABILIDAD

¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	En un estudio en el que la intervención consistió en entregar un vaso y una planilla de registro de hidratación oral a los pacientes, se logró incrementar el aumento de la ingestión hídrica por vía oral en 500 ml por día ²⁵ .	El panel consideró que la intervención es aceptable.

VIABILIDAD

¿Es factible implementar la intervención?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	En un estudio en el que la intervención consistió en entregar un vaso y una planilla de registro de hidratación oral a los pacientes, se logró incrementar el aumento de la ingestión hídrica por vía oral en 500 ml por día ²⁵ .	El panel consideró que es factible implementar la intervención.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido.
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas.	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación adicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>
---	---	--	---	---

Conclusiones

Recomendación

Se recomienda utilizar un esquema de hidratación oral intensa en pacientes con dengue (recomendación FIRME sustentada con certeza de la evidencia BAJA. La recomendación FIRME no se adapta a ninguna de las situaciones paradigmáticas propuestas para emitir

recomendaciones FIRMES con BAJA certeza de la evidencia²⁶. Sin embargo, teniendo en cuenta que la intervención no es costosa, y es de fácil implementación y funcionamiento, generaría grandes beneficios, sobre todo en el contexto de una epidemia, el panel decidió emitir una recomendación FIRME.

Justificación

El panel dio un peso muy importante a los potenciales beneficios en términos de reducción de las hospitalizaciones y la necesidad de hidratación parenteral, y a la sencillez de la intervención, la cual facilita su implementación (aún en el ámbito de la atención primaria), además de su positivo impacto en la equidad. En este contexto, el panel decidió emitir una recomendación FIRME, a sabiendas de que no se adapta a las líneas directrices del sistema GRADE.

Consideraciones del subgrupo

El panel consideró que la recomendación debería aplicarse a todos los pacientes que cursen con una infección por el virus del dengue.

Consideraciones de implementación

La intervención se implementa en el ámbito de la atención primaria. Para esto, pueden utilizarse distintas herramientas, como la entrega de vasos con cuantificación de volumen o planillas para contabilizar la ingestión de líquidos.

Prioridades de investigación

No se enunciaron prioridades de investigación.

Fuentes

1. 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/eid0908.020456>.
2. Thanh Hung N, Trong Lan N. Improvement of Case-Management - A Key Factor to Reduce Case-Fatality Rate of Dengue Haemorrhagic Fever in Southern Viet Nam. WHO Regional Office for South-East Asia. *Dengue Bull*. 2003;27:144-8. Disponible en: apps.who.int/iris/handle/10665/163789.
3. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:111. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.111>.
4. Oliveira LNdS, Itria A, Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. 2019;20;14(2):e0211401. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211401>.
5. Parente MPPD, de Siqueira Filha NT, Cortés F, Itria Jr. A, Siqueira Jr. JB, Martelli CMT. Systematic review of societal and health system cost of dengue in Latin America. *Revista de Patología Tropical*. 2017;46(4). Disponible en: <https://doi.org/10.5216/rpt.v46i4.51011>.
6. Shepard DS, Halasa YA, Zeng W, Durand L, Coudeville L. Empirical estimates of disability burden of a symptomatic dengue episode. 66th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine & Hygiene. Baltimore, MD. Nov. 6, 2016.
7. Rodríguez-Valdés A, Arias-Díaz Yt, Gámez-Sánchez D. Evaluación económica de la atención a pacientes en la epidemia de dengue. *MediSan*. 2012;16(05).
8. Tam PT, Dat NT, Tan HLM, Thi XCP, Duc HM, Tu TC, et al. High household economic burden caused by hospitalization of patients with severe dengue fever cases in Can Tho Province, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(3):554-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0101>.
9. Vieira Machado AA, Oliveira Estevan A, Sales A, da Silva Brabes KC, Croda J, et al. Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3104. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003104>.
10. de Albuquerque MV, Viana ALdÁ, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1055-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
11. Almeida G, Sarti FM, Ferreira FF, Díaz MDM, Campino ACC. Analysis of the evolution and determinants of income-related inequalities in the Brazilian health system, 1998-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200003>.
12. Petreña M, Valdivia M, Jiménez E, Almeida G. Equity in health and health care in Perú, 2004-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):131-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200008>.
13. Rocha TAH, da Silva NC, Amaral PV, Barbosa ACQ, Rocha JVM, Alvares V, et al. Addressing geographic access barriers to emergency care services: a national ecologic study of hospitals in Brazil. *Int J Equity Health*. 2017;16:149. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0645-4>.
14. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Socioeconomic inequalities in expenditures and income committed to the purchase of medicines in Southern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(5):897-905.
15. Dachs JNW, Ferrer M, Flórez CE, Barros AJD, Narváez R, Valdivia M. Inequalities in health in Latin America and the Caribbean: descriptive and exploratory results for self-reported health problems and health care in twelve countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11(5-6):335-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000500009>.
16. Rodríguez-López S, Colantonio SE, Celton DE. Socioeconomic inequalities in self-reported health and physical functioning in Argentina: findings from the national survey on quality of life of older adults 2012 (ENCaViAM). *Journal of Biosocial Science*. 2017;49(5):97-610.
17. Ruiz-Gómez F, Zapata-Jaramillo T, Garavito-Beltrán L. Colombian health care system: results on equity for five health dimensions, 2003-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):107-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200005>.
18. Ayala-García J. La salud en Colombia: más cobertura, pero menos acceso. Documentos de Trabajo sobre Economía Regional. 2014;204.
19. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PRB, Damacena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:217. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-217>.

20. Asteazaran S, Gagliardino JJ, Elgart JF. Health inequalities and the impact on the prevalence of cardiovascular risk factors and chronic complications in Argentina: a study on national risk factors surveys. *Medwave*. 2017;17(9):e7083. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7083>.
21. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. [Inequities in health among Latin American and Caribbean countries (2005-2010)]. *Gac Sanit*. 2013;27(4):292-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.007>.
22. Scott E, Theodore K. Measuring and explaining health and health care inequalities in Jamaica, 2004 and 2007. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200006>.
23. Boccolini PMM, Duarte CMR, Marcelino MA, Boccolini CS. Social inequalities in limitations caused by chronic diseases and disabilities in Brazil: the 2013 National Health Survey. *Cien Saude Colet*. 2017;22(11):3537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.22552017>.
24. Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas*. Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: www.paho.org/salud-en-las-americas-2017?p=59.
25. 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.
26. Making GRADE the irresistible choice. When to make strong recommendations based upon low or very low confidence in effect estimates. [Internet]. Disponible en: help.magicapp.org/knowledgebase/articles/369271-when-to-make-strong-recommendations-based-upon-low.

MARCO DE REFERENCIA 3. HIDRATACIÓN PARENTERAL PARA PACIENTES CON DENGUE Y SIGNOS DE ALARMA

Evaluación

PROBLEMA														
¿El problema es una prioridad?														
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	La restauración adecuada del volumen plasmático circulante es la piedra angular del manejo de los pacientes con choque grave. Las guías de la OMS de 1975 y de la OPS del 2016, vigentes en la actualidad, recomiendan la infusión inicial de cristaloides a los pacientes con choque por dengue, seguida por bolos de coloides para casos resistentes al tratamiento ^{1,2} . Sin embargo, la reanimación con líquidos intravenosos se podría iniciar en etapas aún más tempranas de la enfermedad, por ejemplo, en aquellos pacientes con signos de alarma. La implementación de distintos protocolos de reanimación podría causar un impacto en los desenlaces clínicamente relevantes de esta situación.	No se presentaron observaciones adicionales.												
EFECTOS DESEABLES														
¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?														
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input checked="" type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 4 (anexo 4). Varios miembros del panel manifestaron que existen múltiples cohortes no publicadas en las que se observaron resultados similares a los incluidos en el cuadro.	El panel consideró la evidencia incluida en el cuadro, además de su experiencia personal. Existió acuerdo entre los miembros del panel en que, según lo observado en su práctica individual, la hidratación temprana de aquellos casos con signos de alarma tiene un impacto positivo importante en la evolución clínica de los pacientes con dengue.												
EFECTOS INDESEABLES														
¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?														
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input checked="" type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 4 (anexo 4). Varios miembros del panel manifestaron que existen múltiples cohortes no publicadas en las que se observaron resultados similares a los incluidos en el cuadro.	El panel consideró que el síndrome de dificultad respiratoria aguda o el edema pulmonar son complicaciones en: 1) el choque prolongado o recurrente; 2) la disfunción miocárdica (como manifestación del dengue grave), y 3) comorbilidades que aumenten el riesgo de este desenlace.												
CERTEZA DE LA EVIDENCIA														
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?														
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales												
<input checked="" type="radio"/> MUY BAJA <input type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>CRÍTICA</td> <td>MUY BAJA ⊙○○^a</td> </tr> <tr> <td>Choque</td> <td>CRÍTICA</td> <td>MUY BAJA ⊙○○^a</td> </tr> <tr> <td>Sobrecarga hidrosalina</td> <td>CRÍTICA</td> <td>MUY BAJA ⊙○○^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>Notas</p> <p>^a Estudios de un grupo sin uno de comparación.</p> <p>^b Estimación no ajustada para todos los factores pronósticos relevantes.</p>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Muerte	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○ ^a	Choque	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○ ^a	Sobrecarga hidrosalina	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○ ^b	No se presentaron observaciones adicionales.
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Muerte	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○ ^a												
Choque	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○ ^a												
Sobrecarga hidrosalina	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○ ^b												

VALORES**¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia al respecto.	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.

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	No se presentaron observaciones adicionales.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input checked="" type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>Los precios de las distintas intervenciones comparadas según el International Drug Price Indicator³:</p> <p>Suero fisiológico: US\$ 0,001/ml Lactato de Ringer: US\$ 0,001/ml Dextrán: US\$ 0,01/ml Poligelina: US\$ 001/ml</p> <p>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)^{4,7}. El mayor impacto correspondería a los costos asociados con la pérdida de productividad⁶ y a los costos asociados con la hospitalización⁸.</p>	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.

EQUIDAD
¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input checked="" type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>Múltiples estudios realizados en países de América Latina y el Caribe sugieren, en conjunto, que aquellos pacientes que pertenecen a los estratos socioeconómicos más bajos se encuentran en desventaja. Este grupo tiene menos acceso a los servicios médicos, los medicamentos y la educación⁹⁻²².</p> <p>Según el análisis de la información obtenida entre el 2005 y el 2010, se informó que, entre los distintos países de la Región, las inequidades en la salud fueron peores en Haití, Guatemala, Bolivia (Estado Plurinacional de), Venezuela (República Bolivariana de) y Honduras. En contraste, los cinco países con mejor estatus de salud fueron Cuba, Argentina, Uruguay, Chile y México²¹.</p> <p>Para una gran parte de la sociedad, los gastos en medicamentos continúan siendo un componente importante de los gastos de bolsillo debido a la falta de servicios de cobertura médica adecuados. La media de gastos de bolsillo en medicamentos per cápita en la Región, se estimó en US\$ 97, en un rango de US\$ 7 en Bolivia (Estado Plurinacional de) a más de US\$ 160 en Argentina y Brasil²³.</p>	<p>Por tratarse de una intervención universalmente accesible y que podría reducir la necesidad de intervenciones complejas y costosas, el panel consideró que la equidad se vería incrementada.</p>

ACEPTABILIDAD
¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>En 2 estudios en Brasil en el contexto de una epidemia, se implementó exitosamente una estrategia de hidratación parenteral sustentada en tiendas de campaña instaladas en puntos estratégicos con el objetivo de atender a todos los pacientes sintomáticos y evitar la consulta a hospitales^{24,25}.</p>	<p>El panel consideró que la intervención es aceptable para los involucrados.</p>

VIABILIDAD
¿Es factible implementar la intervención?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>En 2 estudios en Brasil en el contexto de una epidemia, se implementó exitosamente una estrategia de hidratación sustentada en tiendas de campaña instaladas en puntos estratégicos con el objetivo de atender a todos los pacientes sintomáticos y evitar la consulta a hospitales^{24,25}.</p>	<p>El panel consideró que es factible proporcionar hidratación parenteral en la mayoría de los contextos o regiones.</p>

Resumen de juicios

JUICIO							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido.
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros elevados	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input type="radio"/>
--	---	--	---	---

Conclusiones

Recomendación

Se recomienda indicar hidratación parenteral en pacientes con dengue y al menos un signo de alarma (recomendación FIRME sustentada en certeza de la evidencia MUY BAJA). La recomendación FIRME se sustenta en la primera situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FIRME con BAJA certeza de la evidencia²⁶ (posibles beneficios en contexto de una situación potencialmente catastrófica).

Consideraciones adicionales: los signos de alarma son aquellos establecidos en el presente documento (ver recomendaciones relacionadas).

1. Los siguientes factores deberían utilizarse como signos de alarma de evolución a dengue grave:

- Dolor abdominal
- Trastornos del sensorio
- Sangrado de mucosas
- Acumulación de líquidos
- Hepatomegalia
- Aumento progresivo del hematocrito
- Vómitos

2. Se recomienda usar cristaloides mejor que coloides en el manejo inicial de pacientes con choque por dengue (recomendación FIRME, sustentada en certeza de la evidencia BAJA a MODERADA).

Consideraciones adicionales: según la reacción al esquema inicial de reanimación, podría considerarse el uso de coloides (por ejemplo, en pacientes con choque persistente).

Justificación

El panel dio más peso a la potencial gran reducción en la mortalidad y a la posibilidad de implementar de forma sencilla la intervención en la Región que al riesgo de edema pulmonar, para recomendar el uso temprano de la hidratación parenteral. Si bien la certeza es MUY BAJA, se consideró que las circunstancias planteadas, especialmente en el contexto de una epidemia, corresponde a la primera situación paradigmática que justifica una recomendación FIRME cuando hay certeza BAJA según la evidencia (posibles beneficios en una situación potencialmente catastrófica).

Consideraciones del subgrupo

No se enunciaron consideraciones del subgrupo.

Consideraciones de implementación

En el contexto de una epidemia, la intervención puede implementarse en unidades de hidratación con el objetivo de reducir las hospitalizaciones y el ingreso a salas de cuidados intensivos.

Prioridades de investigación

El panel considera que no sería ético desarrollar nuevos estudios de intervención en los cuales no se ofrezca hidratación parenteral a los pacientes con signos de alarma.

Fuentes

1. Organización Mundial de la Salud. Technical guides for diagnosis, treatment, surveillance, prevention and control of dengue haemorrhagic fever. Ginebra: OMS; 1975. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/45379.
2. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ª ed. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/28232.
3. Management Science for Health. International Medical Products Price Guide. [Internet]. Disponible en: www.msh.org/resources/international-medical-products-price-guide.
4. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:111. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.111>.
5. Oliveira LNdS, Itria A, Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. 2019;20;14(2):e0211401. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211401>.
6. Parente MPPD, de Siqueira Filha NT, Cortés F, Itria Jr. A, Siqueira Jr. JB, Martelli CMT. Systematic review of societal and health system cost of dengue in Latin America. Revista de Patología Tropical. 2017;46(4). Disponible en: <https://doi.org/10.5216/rpt.v46i4.51011>.
7. Shepard DS, Halasa YA, Zeng W, Durand L, Coudeville L. Empirical estimates of disability burden of a symptomatic dengue episode. 66th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine & Hygiene. Baltimore, MD. Nov. 6, 2016.
8. Rodríguez-Valdés A, Arias-Díaz Yt, Gámez-Sánchez D. Evaluación económica de la atención a pacientes en la epidemia de dengue. MediSan. 2012;16(05).
9. de Albuquerque MV, Viana ALdÁ, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. Cien Saude Colet. 2017;22(4):1055-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
10. Almeida G, Sarti FM, Ferreira FF, Díaz MDM, Campino ACC. Analysis of the evolution and determinants of income-related inequalities in the Brazilian health system, 1998-2008. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(2):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200003>.
11. Petrerá M, Valdivia M, Jiménez E, Almeida G. Equity in health and health care in Perú, 2004-2008. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(2):131-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200008>.
12. Rocha TAH, da Silva NC, Amaral PV, Barbosa ACQ, Rocha JVM, Alvares V, et al. Addressing geographic access barriers to emergency care services: a national ecologic study of hospitals in Brazil. Int J Equity Health. 2017;16:149. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0645-4>.
13. Asteazarán S, Gagliardino JJ, Elgart JF. Health inequalities and the impact on the prevalence of cardiovascular risk factors and chronic complications in Argentina: a study on national risk factors surveys. Medwave. 2017;17(9):e7083. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7083>.
14. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Socioeconomic inequalities in expenditures and income committed to the purchase of medicines in Southern Brazil. Rev Saúde Pública. 2011;45(5):897-905.
15. Rodríguez-López S, Colantonio SE, Celton DE. Socioeconomic inequalities in self-reported health and physical functioning in Argentina: findings from the national survey on quality of life of older adults 2012 (ENCAViAM). Journal of Biosocial Science. 2017;49(5):97-610.
16. Dachs JNW, Ferrer M, Flórez CE, Barros AJD, Narváez R, Valdivia M. Inequalities in health in Latin America and the Caribbean: descriptive and exploratory results for self-reported health problems and health care in twelve countries. Rev Panam Salud Publica. 2002;11(5-6):335-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000500009>.
17. Ruiz-Gómez F, Zapata-Jaramillo T, Garavito-Beltrán L. Colombian health care system: results on equity for five health dimensions, 2003-2008. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(2):107-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200005>.
18. Ayala-García J. La salud en Colombia: más cobertura, pero menos acceso. Documentos de Trabajo sobre Economía Regional. 2014;204.
19. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PRB, Damacena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. BMC Health Serv Res. 2010;10:217. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-217>.
20. Scott E, Theodore K. Measuring and explaining health and health care inequalities in Jamaica, 2004 and 2007. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(2):116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200006>.

21. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. [Inequities in health among Latin American and Caribbean countries (2005-2010)]. *Gac Sanit.* 2013;27(4):292-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.007>.
22. Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas*. Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?p=59.
23. Boccolini PMM, Duarte CMR, Marcelino MA, Boccolini CS. Social inequalities in limitations caused by chronic diseases and disabilities in Brazil: the 2013 National Health Survey. *Cien Saude Colet.* 2017;22(11):3537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.22552017>.
24. Borghi 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>.
25. Marra AR, de Matos GF, Janeri RD, Machado PS, Schwartsman 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: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-335>.
26. Making GRADE the irresistible choice. When to make strong recommendations based upon low or very low confidence in effect estimates. [Internet]. Disponible en: help.magicapp.org/knowledgebase/articles/369271-when-to-make-strong-recommendations-based-upon-low.

MARCO DE REFERENCIA 4. CRISTALOIDES FRENTE A COLOIDES PARA LA REANIMACIÓN INICIAL DE PACIENTES CON DENGUE

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	La restauración adecuada del volumen circulante plasmático es la piedra angular del manejo de pacientes con choque grave. Las guías de la OMS de 1975 y de la OPS del 2016, vigentes en la actualidad, recomiendan la infusión inicial de cristaloides a pacientes con choque por dengue, seguida de bolos de coloide para los casos resistentes ^{1,2} . En las últimas décadas, se ha desarrollado un intenso debate relacionado con el uso de cristaloides o coloides en pacientes críticamente enfermos. En teoría, los coloides ofrecerían beneficios a los pacientes con aumento de la permeabilidad vascular; sin embargo, en la práctica clínica este beneficio no se ha demostrado ³ . Además, los coloides podrían asociarse con efectos secundarios significativos ⁴ .	No se presentaron observaciones adicionales.
EFFECTOS DESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 5 (anexo 4).	El panel dio peso a la posibilidad de reducir el riesgo de falla renal con los cristaloides y a las reacciones a la infusión notificadas con los coloides. Votación: 5 (BAJA), 6 (MODERADA)
EFFECTOS INDESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 5 (anexo 4).	No se presentaron observaciones adicionales.

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?

Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> MUY BAJA <input checked="" type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Teniendo en cuenta que la certeza del efecto sobre la mortalidad resultó BAJA, se acordó que la certeza global debería ser BAJA. Sin embargo, el panel consideró que existe certeza MODERADA y ALTA sobre los efectos de la intervención en otros desenlaces críticos e importantes. Por esta razón, la certeza global de la evidencia se consideró BAJA a MODERADA.
	Muerte	CRÍTICA	-	
	Muerte (indirecta)	CRÍTICA	BAJA ●○○○ ^{a,b}	
	Choque recurrente o resistente al tratamiento	CRÍTICA	MODERADA ●●○○ ^c	
	Sobrecarga de volumen	ELEVADA	MODERADA ●●○○ ^c	
	Reacciones a las infusiones y alérgicas	ELEVADA	ALTA ●●●● ^d	
	Terapia de reemplazo renal (indirecta)	ELEVADA	BAJA ●○○○ ^{a,b}	
Notas ^a La mayoría de los estudios incluidos presentó limitaciones metodológicas relevantes. ^b La mayoría de los estudios considerados no incluyó pacientes con dengue. ^c El IC de 95% incluye beneficios y perjuicios significativos. ^d No se restó certeza de la evidencia porque, aunque el tamaño óptimo de muestra no se alcanzó, se observó una gran magnitud de efecto y el riesgo de reacciones a la infusión de cristaloides se asume como cercano a 0%.				

VALORES

¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia al respecto.	El panel consideró que, probablemente, la mayoría de las personas bien informadas sobre los efectos de la intervención preferirían recibir cristaloides.

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	No se presentaron observaciones adicionales.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input checked="" type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>Los precios de las distintas intervenciones comparadas según el International Drug Price Indicator⁵:</p> <p>Suero fisiológico: US\$ 0,001/ml Lactato de Ringer: US\$ 0,001/ml Dextrán: US\$ 0,01/ml Piligenlina: US\$ 0,01/ml</p> <p>En múltiples revisiones sintomáticas se informa 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)⁶⁻⁹. El impacto más grande correspondería a los costos asociados con pérdida de productividad⁶ y a los costos asociados con la hospitalización¹⁰.</p>	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.

EQUIDAD**¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input checked="" type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>Múltiples estudios realizados en diferentes países de América Latina y el Caribe sugieren que los pacientes que pertenecen a los estratos socioeconómicos más bajos se encuentran en desventaja. Este grupo tiene menos acceso a los servicios médicos, los medicamentos y la educación¹¹⁻²⁴.</p> <p>Según el análisis de la información obtenida entre el 2005 y el 2010, se informó que, entre los distintos países de la Región, las inequidades en la salud fueron peores en Haití, Guatemala, Bolivia (Estado Plurinacional de), Venezuela (República Bolivariana de) y Honduras. En contraste, los cinco países con mejor estatus de salud fueron Cuba, Argentina, Uruguay, Chile y México²².</p> <p>Para una gran parte de la sociedad, los gastos en medicamentos continúan siendo un componente importante de los gastos de bolsillo debido a la falta de servicios adecuados de cobertura médica. La media del gasto de bolsillo en medicamentos per cápita en la Región se estimó en US\$ 97, en un rango de US\$ 7 en Bolivia (Estado Plurinacional de) a más de US\$ 160 en Argentina y Brasil²⁵.</p>	En algunos contextos, los coloides podrían no encontrarse disponibles.

ACEPTABILIDAD

¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	En 2 estudios realizados en Brasil en el contexto de una epidemia, se implementó exitosamente una estrategia de hidratación parenteral sustentada en tiendas de campaña instaladas en puntos estratégicos con el objetivo de atender a todos los pacientes sintomáticos y evitar la consulta a los hospitales ^{26,27} .	El panel consideró que la infusión de cristaloides es una intervención aceptable.

VIABILIDAD

¿Es factible implementar la intervención?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	En 2 estudios realizados en Brasil en el contexto de epidemia, se implementó exitosamente una estrategia de hidratación parenteral sustentada en tiendas de campaña instaladas en puntos estratégicos con el objetivo de atender a todos los pacientes sintomáticos y evitar la consulta a hospitales ^{26,27} .	El panel consideró que es factible implementar la infusión de cristaloides en la gran mayoría de los contextos y regiones.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido.
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas.	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>
---	---	--	---	---

Conclusiones

Recomendación

Se recomienda usar cristaloides o coloides en el manejo inicial de pacientes con choque por dengue (recomendación FIRME, sustentada en la certeza de la evidencia BAJA a MODERADA).

Consideraciones adicionales: según la reacción al esquema inicial de reanimación, podría considerarse el uso de coloides (por ejemplo, en pacientes con choque resistente al tratamiento).

Justificación

El panel dio peso a los beneficios de la intervención en términos de menor riesgo de reacciones a las infusiones y, posiblemente, de falla renal. Además, consideró los beneficios de la intervención en términos de menor costo y mayor accesibilidad. La fuerza de la recomendación se justifica en la certeza de la evidencia BAJA a MODERADA y en la tercera situación paradigmática que sustenta recomendaciones FIRMES con certeza de la evidencia BAJA (certeza BAJA en equivalencia entre ambas opciones en términos de beneficios pero certeza MODERADA-ALTA en menos riesgos o costos)²⁸.

Consideraciones del subgrupo

No se enunciaron consideraciones de subgrupo.

Consideraciones de implementación

La reanimación debe realizarse en un ámbito controlado en el que se evalúen periódicamente los parámetros hemodinámicos para poder determinar si la reacción fue adecuada.

Prioridades de investigación

No se enunciaron prioridades de investigación.

Fuentes

1. Organización Mundial de la Salud. Technical guides for diagnosis, treatment, surveillance, prevention and control of dengue haemorrhagic fever. Ginebra: OMS; 1975. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/45379.
2. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2.ª ed. 2016; Washington, D.C.: OPS. Disponible en: iris.paho.org/handle/10665.2/28232.
3. Haupt MT, Kaufman BS, Carlson RW. Fluid resuscitation in patients with increased vascular permeability. Crit Care Clin. 1992;8(2):341-53.
4. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. Crit Care Clin. 1992;8(2):235-53.
5. Management Science for Health. International Medical Products Price Guide. [Internet]. Disponible en: www.msh.org/resources/international-medical-products-price-guide.
6. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:111. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.111>.
7. Oliveira LNdS, Itria A, Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. 2019;20;14(2):e0211401. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211401>.
8. Parente MPPD, de Siqueira Filha NT, Cortés F, Itria Jr. A, Siqueira Jr. JB, Martelli CMT. Systematic review of societal and health system cost of dengue in Latin America. Revista de Patología Tropical. 2017;46(4). Disponible en: <https://doi.org/10.5216/rpt.v46i4.51011>.
9. Shepard DS, Halasa YA, Zeng W, Durand L, Coudeville L. Empirical estimates of disability burden of a symptomatic dengue episode. 66th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine & Hygiene. Baltimore, MD. Nov. 6, 2016.
10. Rodríguez-Valdés A, Arias-Díaz Yt, Gámez-Sánchez D. Evaluación económica de la atención a pacientes en la epidemia de dengue. MediSan. 2012;16(05).
11. de Albuquerque MV, Viana ALdÁ, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. Cien Saude Colet. 2017;22(4):1055-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
12. Almeida G, Sarti FM, Ferreira FF, Díaz MDM, Campino ACC. Analysis of the evolution and determinants of income-related inequalities in the Brazilian health system, 1998-2008. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(2):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200003>.
13. Petrerá M, Valdivia M, Jiménez E, Almeida G. Equity in health and health care in Perú, 2004-2008. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(2):131-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200008>.
14. Rocha TAH, da Silva NC, Amaral PV, Barbosa ACQ, Rocha JVM, Alvares V, et al. Addressing geographic access barriers to emergency care services: a national ecologic study of hospitals in Brazil. Int J Equity Health. 2017;16:149. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0645-4>.
15. Rodríguez-López S, Colantonio SE, Celton DE. Socioeconomic inequalities in self-reported health and physical functioning in Argentina: findings from the national survey on quality of life of older adults 2012 (ENCaViAM). Journal of Biosocial Science. 2017;49(5):97-610.
16. Ruiz-Gómez F, Zapata-Jaramillo T, Garavito-Beltrán L. Colombian health care system: results on equity for five health dimensions, 2003-2008. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(2):107-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200005>.

17. Dachs JNW, Ferrer M, Flórez CE, Barros AJD, Narváez R, Valdivia M. Inequalities in health in Latin America and the Caribbean: descriptive and exploratory results for self-reported health problems and health care in twelve countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11(5-6):335-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000500009>.
18. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Socioeconomic inequalities in expenditures and income committed to the purchase of medicines in Southern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(5):897-905.
19. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PRB, Damacena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:217. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-217>.
20. Ayala-García J. La salud en Colombia: más cobertura, pero menos acceso. Documentos de Trabajo sobre Economía Regional. 2014;204.
21. Scott E, Theodore K. Measuring and explaining health and health care inequalities in Jamaica, 2004 and 2007. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200006>.
22. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. [Inequities in health among Latin American and Caribbean countries (2005-2010)]. *Gac Sanit*. 2013;27(4):292-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.007>.
23. Asteazaran S, Gagliardino JJ, Elgart JF. Health inequalities and the impact on the prevalence of cardiovascular risk factors and chronic complications in Argentina: a study on national risk factors surveys. *Medwave*. 2017 Nov 27;17(9):e7083. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7083>.
24. Boccolini PMM, Duarte CMR, Marcelino MA, Boccolini CS. Social inequalities in limitations caused by chronic diseases and disabilities in Brazil: the 2013 National Health Survey. *Cien Saude Colet*. 2017;22(11):3537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.22552017>.
25. Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas 2017*. Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?p=59.
26. Borghi 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>.
27. Marra AR, de Matos GF, Janeri RD, Machado PS, Schvartsman 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: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-335>.
28. Making GRADE the irresistible choice. When to make strong recommendations based upon low or very low confidence in effect estimates. [Internet]. Disponible en: help.magicapp.org/knowledgebase/articles/369271-when-to-make-strong-recommendations-based-upon-low.

MARCO DE REFERENCIA 5. TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES PARA LOS PACIENTES CON DENGUE Y TROMBOCITOPENIA

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?																		
Juicio	Evidencia de investigación		Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	La presencia de trombocitopenia se ha notificado en 79% a 100% de los pacientes hospitalizados por dengue ^{1,2} . La transfusión de plaquetas podría asociarse a beneficios al reducir las hemorragias y evitar la evolución a choque, mientras que el plasma fresco congelado podría reducir la destrucción inmunomediada de plaquetas. Ambas intervenciones podrían asociarse a efectos secundarios como la sobrecarga hidrosalina o las reacciones a las transfusiones.		No se presentaron observaciones adicionales.															
EFFECTOS DESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?																		
Juicio	Evidencia de investigación		Consideraciones adicionales															
<input checked="" type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 6 (anexo 4).		La magnitud del beneficio podría ser mayor en aquellos pacientes con un elevado riesgo basal de sangrado.															
EFFECTOS INDESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?																		
Juicio	Evidencia de investigación		Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input checked="" type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 6 (anexo 4).		Se consideraron efectos indeseables adicionales a los incluidos en el cuadro: Riesgo de infección aguda y crónica (Chagas, 1 en 300 000; virus de la hepatitis B, VIH, 1 en un millón; virus de la hepatitis C) relacionado con la transfusión de plaquetas en particular y en general (múltiples donantes como fuente de los hemocomponentes en la Región).															
CERTEZA DE LA EVIDENCIA ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?																		
Juicio	Evidencia de investigación			Consideraciones adicionales														
<input checked="" type="radio"/> MUY BAJA <input type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>CRÍTICA</td> <td>MUY BAJA ⊙○○○^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Choque</td> <td>CRÍTICA</td> <td>MUY BAJA ⊙○○○^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td>CRÍTICA</td> <td>BAJA ⊙⊙○○^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Efectos secundarios</td> <td>CRÍTICA</td> <td>MODERADA ⊙⊙⊙○^a</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Muerte	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,b}	Choque	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,b}	Sangrado mayor	CRÍTICA	BAJA ⊙⊙○○ ^{a,b}	Efectos secundarios	CRÍTICA	MODERADA ⊙⊙⊙○ ^a	No se presentaron observaciones adicionales.	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																
Muerte	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,b}																
Choque	CRÍTICA	MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,b}																
Sangrado mayor	CRÍTICA	BAJA ⊙⊙○○ ^{a,b}																
Efectos secundarios	CRÍTICA	MODERADA ⊙⊙⊙○ ^a																
Notas ^a Ausencia de ciegos. ^b El IC de 95% incluye beneficios y perjuicios significativos.																		

VALORES**¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia al respecto.	<p>El panel consideró que la gran mayoría de los pacientes correctamente informados de los beneficios y perjuicios decidiría no recibir la transfusión de hemocomponentes.</p> <p>Votación: probable (9); definitivo (3)</p>

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	No se presentaron observaciones adicionales.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	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 ³ .	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.

EQUIDAD
¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>Múltiples estudios realizados en países de América Latina y el Caribe sugieren, en conjunto, que aquellos pacientes que pertenecen a los estratos socioeconómicos más bajos se encuentran en desventaja. Estos grupos tienen menos acceso a los servicios médicos, los medicamentos y la educación⁴⁻¹⁷.</p> <p>Según el análisis de la información obtenida entre el 2005 y el 2010, se informó que, entre los distintos países de la Región, las inequidades en la salud eran peores en Haití, Guatemala, Bolivia (Estado Plurinacional de), Venezuela (República Bolivariana de) y Honduras. Por el contrario, los cinco países con mejor estatus de salud eran Cuba, Argentina, Uruguay, Chile y México¹⁵.</p> <p>Para una gran parte de la sociedad, los gastos en medicamentos continúan siendo un componente importante de los gastos de bolsillo por la ausencia de servicios adecuados de cobertura médica. La media de gastos de bolsillo en medicamentos, per cápita, en la Región se estimó en US\$ 97, con un rango de US\$ 7 en Bolivia (Estado Plurinacional de) a más de US\$ 160 en Argentina y Brasil¹⁸.</p>	<p>La intervención requiere un nivel de complejidad que no se encuentra disponible universalmente en la Región.</p>

ACEPTABILIDAD
¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>La transfusión de hemocomponentes como parte del manejo de pacientes con dengue es habitual en muchos contextos y regiones^{1,19-21}.</p>	<p>La intervención podría ser aceptable para la mayoría de los actores involucrados, aunque existen excepciones (por ejemplo, los Testigos de Jehová).</p>

VIABILIDAD
¿Es factible implementar la intervención?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>La transfusión de hemocomponentes como parte del manejo de pacientes con dengue es habitual en muchos contextos y regiones^{1,19-21}.</p>	<p>La intervención requiere un nivel de complejidad que no se encuentra disponible universalmente en la Región.</p>

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input type="radio"/>
--	---	--	---	---

Conclusiones

Recomendación

Se recomienda **no transfundir hemocomponentes (concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado) a los pacientes con dengue y trombocitopenia** (recomendación FIRME sustentada en certeza MUY BAJA de los efectos de la intervención). La recomendación FIRME se sustenta en la segunda situación paradigmática en la que se justifica una recomendación FIRME con certeza BAJA de la evidencia (incertidumbre en beneficios con certeza MODERADA o ALTA en daños)²².

Justificación

El panel priorizó los aspectos negativos de la intervención (reacciones a las infusiones, 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 certeza de la evidencia resultó ser MUY BAJA para los beneficios y MODERADA para los efectos secundarios. La recomendación FIRME se justifica en la segunda situación paradigmática (incertidumbre de los beneficios con MODERADA-ALTA certeza de los perjuicios)²², ya que el panel consideró que existe certeza MODERADA-ALTA de que la intervención tiene costos elevados y probablemente impacte de forma negativa en la equidad.

Consideraciones del subgrupo

La recomendación aplica a todos los pacientes con dengue y trombocitopenia, independientemente del recuento plaquetario.

En ciertos subgrupos con indicación de transfusión por condiciones asociadas (embarazo, sangrado que compromete la vida), debería considerarse la transfusión de plaquetas.

Consideraciones de implementación

No se emitieron consideraciones de implementación.

Prioridades de investigación

El panel consideró que, en la situación planteada, existe la necesidad de evaluar otras intervenciones, como la administración de fibrinógeno, crioprecipitados o ácido tranexámico.

Fuentes

1. Chaudhary R, Khetan D, Sinha S, Sinha P, Atul 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>.
2. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, 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.
3. Vieira Machado AA, Oliveira Estevan A, Sales A, da Silva Brabes KC, Croda J, et al. Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(9):e3104. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003104>.
4. de Albuquerque MV, Viana ALdÁ, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Izzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet.* 2017;22(4):1055-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
5. Almeida G, Sarti FM, Ferreira FF, Díaz MDM, Campino ACC. Analysis of the evolution and determinants of income-related inequalities in the Brazilian health system, 1998-2008. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(2):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200003>.
6. Petrerá M, Valdivia M, Jiménez E, Almeida G. Equity in health and health care in Perú, 2004-2008. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(2):131-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200008>.
7. Rocha TAH, da Silva NC, Amaral PV, Barbosa ACQ, Rocha JVM, Alvares V, et al. Addressing geographic access barriers to emergency care services: a national ecologic study of hospitals in Brazil. *Int J Equity Health.* 2017;16:149. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0645-4>.
8. Dachs JNW, Ferrer M, Flórez CE, Barros AJD, Narváez R, Valdivia M. Inequalities in health in Latin America and the Caribbean: descriptive and exploratory results for self-reported health problems and health care in twelve countries. *Rev Panam Salud Publica.* 2002;11(5-6):335-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000500009>.
9. Scott E, Theodore K. Measuring and explaining health and health care inequalities in Jamaica, 2004 and 2007. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(2):116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200006>.
10. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PRB, Damacena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:217. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-217>.
11. Ayala-García J. La salud en Colombia: más cobertura, pero menos acceso. *Documentos de Trabajo sobre Economía Regional.* 2014;204.
12. Rodríguez-López S, Colantonio SE, Celton DE. Socioeconomic inequalities in self-reported health and physical functioning in Argentina: findings from the national survey on quality of life of older adults 2012 (ENCaViAM). *Journal of Biosocial Science.* 2017;49(5):97-610.
13. Ruiz-Gómez F, Zapata-Jaramillo T, Garavito-Beltrán L. Colombian health care system: results on equity for five health dimensions, 2003-2008. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(2):107-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200005>.
14. Boccolini PMM, Duarte CMR, Marcelino MA, Boccolini CS. Social inequalities in limitations caused by chronic diseases and disabilities in Brazil: the 2013 National Health Survey. *Cien Saude Colet.* 2017;22(11):3537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.22552017>.
15. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. [Inequities in health among Latin American and Caribbean countries (2005-2010)]. *Gac Sanit.* 2013;27(4):292-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.007>.
16. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Socioeconomic inequalities in expenditures and income committed to the purchase of medicines in Southern Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2011;45(5):897-905.
17. Asteazarán S, Gagliardino JJ, Elgart JF. Health inequalities and the impact on the prevalence of cardiovascular risk factors and chronic complications in Argentina: a study on national risk factors surveys. *Medwave.* 2017 Nov 27;17(9):e7083. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7083>.
18. Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas.* Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?p=59.
19. Chaurasia R, Zaman S, Chatterjee K, Das B. Retrospective review of platelet transfusion practices during 2013 dengue epidemic of Delhi, India. *Transfus Med Hemother.* 2015;42(4):227-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000371500>.
20. Thomas L, Kaidomar S, Kerob-Bauchet B, Moravie V, Brouste Y, King JP, et al. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusion in adult dengue patients. *Transfusion.* 2009;49(7):1400-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02132.x>.
21. Ashraf O, Umar S, Umar M, Bushra HT. Practice of platelet transfusion in febrile thrombocytopenia during dengue outbreak 2010 in Rawalpindi, Pakistan. *Int J Infect Dis.* 2011;15. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1201-9712\(11\)60396-2](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(11)60396-2).
22. Making GRADE the irresistible choice. When to make strong recommendations based upon low or very low confidence in effect estimates. [Internet]. Disponible en: help.magicapp.org/knowledgebase/articles/369271-when-to-make-strong-recommendations-based-upon-low.

MARCO DE REFERENCIA 6. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Evaluación

PROBLEMA		
¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>En una revisión sistemática se identificaron 291 964 casos asociados a brotes de dengue notificados en la bibliografía especializada. La mayoría eran de China, Singapur y Malasia, mientras que 19,4% de estos casos fueron registrados en la Región de las Américas. La mitad de los brotes ocurrieron en zonas urbanas y la edad media de las personas infectadas fue de 30 años¹.</p> <p>La incidencia de casos de dengue al año en todo el mundo es de 58,4 millones, de los cuales 10,53 millones son hospitalizados y 13 586 fallecen por causa de esta enfermedad².</p> <p>Aproximadamente, 10% de los episodios de fiebre en las zonas endémicas corresponden a dengue confirmado, de los cuales 11,1% requiere hospitalización³.</p> <p>Una revisión sistemática que evaluó la seroprevalencia de dengue, chikunguña y zika, informó una prevalencia de dengue asintomático entre 22% y 99% (media de 65%); chikunguña asintomático entre 4% y 65% (media de 26%) y zika asintomático entre 29% y 80% (media de 55%). Estas estimaciones no difirieron significativamente para ninguno de los arbovirus entre continentes⁴.</p> <p>Las arbovirosis suelen asociarse a morbilidad importante, fundamentalmente por fiebre, mialgias y artralgias. El tratamiento sintomático es uno de pilares del manejo de estos pacientes.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>
EFECTOS DESEABLES		
¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Grandes <input checked="" type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>Véase el cuadro de resumen de resultados 7 (anexo 4).</p>	<p>Los beneficios se juzgaron como moderados para los AINE, teniendo en cuenta la experiencia del panel con el uso de estos medicamentos para el tratamiento del dolor agudo por otras causas, y como pequeños, para el paracetamol y el metamizol, según su experiencia con los mismos en pacientes con arbovirosis. Por otra parte, el beneficio se consideró Insignificante para los glucocorticoides e incierto para los antihistamínicos, anotando que las arbovirosis no tienen base fisiopatológica para la liberación de histamina.</p> <p>Metamizol frente a paracetamol: pequeño AINE: moderado Glucocorticoides: insignificante Antihistamínicos: desconocido</p>

EFFECTOS INDESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Insignificantes <input checked="" type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	Véase el cuadro de resumen de resultados 7 (anexo 4).	Los perjuicios se juzgaron inciertos para el caso de los AINE, anotando, además, que podrían confundirse con cuadros de dengue grave (por ejemplo, los sangrados). El panel consideró como pequeños los perjuicios para el metamizol y el paracetamol, sobre la base de que los efectos secundarios notificados no comprometen la vida. Por otra parte, el perjuicio se consideró insignificante para los glucocorticoides e incierto para los antihistamínicos, anotando que las arbovirosis no tienen base fisiopatológica para la liberación de histamina. Metamizol frente a paracetamol: pequeño AINE: desconocido Glucocorticoides: mínimo Antihistamínicos: desconocido

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																		
<input checked="" type="radio"/> MUY BAJA <input type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Efectos secundarios de los AINE</td> <td></td> <td>MUY BAJA ⊙○○○^{a,d}</td> </tr> <tr> <td>Efectos secundarios del paracetamol</td> <td></td> <td>MUY BAJA ⊙○○○^{e,f}</td> </tr> <tr> <td>Efectos secundarios del metamizol</td> <td></td> <td>MUY BAJA ⊙○○○^{g,h}</td> </tr> <tr> <td>Efectos secundarios de los esteroides</td> <td></td> <td>BAJA ⊙⊙○○^{g,h}</td> </tr> <tr> <td>Efectos secundarios de los antihistamínicos</td> <td></td> <td>BAJA ⊙⊙○○^{i,j}</td> </tr> </tbody> </table> <p>Notas</p> <p>^a Certeza MUY BAJA de 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 otras variables y la heterogeneidad en las estimaciones de los estudios restantes.</p> <p>^b Certeza MUY BAJA de la evidencia de dolor abdominal basada en los estudios de pacientes con dengue, considerando que se sustentan en estudios NO aleatorizados, sin ajuste para las variables de confusión.</p> <p>^c Certeza BAJA de la evidencia de efectos secundarios gastrointestinales basados en la evidencia de lesión musculoesquelética, considerando que: 1) el riesgo de sesgo de los estudios, y 2) la evidencia indirecta ya que no se trata de pacientes con dengue.</p> <p>^d Certeza MUY BAJA de las estimaciones de daño hepático, considerando que: 1) se sustenta en un estudio no aleatorizado sin ajuste para las variables de confusión, y 2) la fragilidad de las estimaciones.</p> <p>^e Certeza MUY BAJA de la estimación de sangrado, considerando que se sustenta en: 1) dos estudios aleatorizados, uno sin detalles de los métodos de aleatorización y sin asesor ciego notificado⁵, con dos eventos mayores⁶ y 2) un estudio no aleatorizado sin ajuste para las variables de confusión y 86 eventos.</p> <p>^f La certeza de la evidencia en las estimaciones de daño hepático es BAJA considerando que 1) un estudio aleatorizado⁶ 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, un estudio aleatorizado⁵ no presenta detalles de la aleatorización, no notifica asesores ciegos y no queda clara la pérdida en el seguimiento; 2) cuatro estudios no aleatorizados tienen problemas metodológicos (los cuatro estudios no especifican un grupo control definido por la NO utilización de paracetamol y los tres que detallan un modelo de ajuste para las variables de confusión, no incorporaron a los modelos de regresión otros tratamientos como AINE o metamizol; uno no incluyó en el modelo de regresión parámetros que definan gravedad de dengue como choque o sangrados mayores⁷, y indicó pérdida frecuente del dato relacionado con la ingestión de paracetamol)⁸.</p> <p>^g Insuficiente cantidad de eventos, pacientes o ambos.</p> <p>^h Imitaciones metodológicas en los estudios primarios identificados.</p> <p>ⁱ Certeza BAJA de 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 están ciegos a la asignación) y la imprecisión definida por fragilidad (pequeño número de eventos).</p> <p>^j Certeza BAJA de la estimación basada en pacientes con resfriado común, considerando la imprecisión definida por la fragilidad (pequeño número de eventos) y la evidencia indirecta.</p>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efectos secundarios de los AINE		MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,d}	Efectos secundarios del paracetamol		MUY BAJA ⊙○○○ ^{e,f}	Efectos secundarios del metamizol		MUY BAJA ⊙○○○ ^{g,h}	Efectos secundarios de los esteroides		BAJA ⊙⊙○○ ^{g,h}	Efectos secundarios de los antihistamínicos		BAJA ⊙⊙○○ ^{i,j}	La certeza de la evidencia global se valoró como MUY BAJA a BAJA. Metamizol frente a paracetamol: BAJA AINE: MUY BAJA Metamizol: MUY BAJA Glucocorticoides: BAJA Antihistamínicos: BAJA
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																		
Efectos secundarios de los AINE		MUY BAJA ⊙○○○ ^{a,d}																		
Efectos secundarios del paracetamol		MUY BAJA ⊙○○○ ^{e,f}																		
Efectos secundarios del metamizol		MUY BAJA ⊙○○○ ^{g,h}																		
Efectos secundarios de los esteroides		BAJA ⊙⊙○○ ^{g,h}																		
Efectos secundarios de los antihistamínicos		BAJA ⊙⊙○○ ^{i,j}																		

VALORES**¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia al respecto.	<p>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).</p> <p>Metamizol frente a paracetamol: posible incertidumbre AINE: posible incertidumbre Metamizol: posible incertidumbre Glucocorticoides: no hay variabilidad elevada. Antihistamínicos: posible incertidumbre</p>

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención. <input checked="" type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	<p>Se consideró que el balance favorece el uso de paracetamol o metamizol (sin preferencia de uno sobre el otro) en comparación con los AINE, glucocorticoides y antihistamínicos.</p> <p>El panel basó su juicio en el perfil de efectos secundarios presentado en el cuadro de resumen de resultados y el que surge de la experiencia clínica con el uso de estos medicamentos en pacientes con arbovirosis.</p> <p>Metamizol frente a paracetamol: no favorece a ninguno. AINE: probablemente favorece a la comparación. Glucocorticoides: favorece la comparación. Antihistamínicos: probablemente favorece a la comparación.</p>

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros elevados <input checked="" type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	No se identificó evidencia al respecto.	<p>Los costos se consideraron variables para cada uno de los medicamentos analizados en los diferentes países de la Región.</p> <p>Metamizol: variable Paracetamol: variable AINE: costos moderados Glucocorticoides: costos moderados Antihistamínicos: ahorros moderados</p>

EQUIDAD**¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se identificó evidencia al respecto.	<p>El panel consideró que, a excepción de los antihistamínicos, la elección de metamizol, paracetamol y AINE o glucocorticoides no impacta en la equidad. La disponibilidad de algunos antihistamínicos puede estar restringida en algunos países de la Región y su elección puede impactar de forma negativa en la equidad.</p>

ACEPTABILIDAD

¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se identificó evidencia al respecto.	El panel consideró de forma unánime que el paracetamol es un medicamento universalmente aceptado para el tratamiento sintomático de las arbovirosis, mientras que el metamizol probablemente también lo sea, si bien algunos médicos pueden considerar NO utilizarlo para evitar efectos secundarios idiosincráticos graves. Por otra parte, se consideró que los AINE y los glucocorticoides probablemente no sean aceptables para los médicos tratantes con base en la percepción de efectos secundarios (por ejemplo, hemorragias).

VIABILIDAD

¿Es factible implementar la intervención?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se identificó evidencia al respecto.	El panel consideró que es factible utilizar los antihistamínicos, el metamizol, el paracetamol, los AINE y los glucocorticoides en los pacientes con arbovirosis. La disponibilidad de algunos antihistamínicos puede estar restringida en algunos países de la Región.

Resumen de juicios

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDIIONAL en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDIIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDIIONAL a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

Conclusiones

Recomendación

Se sugiere el uso de paracetamol o metamizol sobre el de los AINE, antihistamínicos o esteroides, para el manejo sintomático inicial de los pacientes con arbovirosis (recomendación CONDICIONAL, sustentada en certeza de la evidencia MUY BAJA).

Justificación

El panel basó su recomendación en:

La ausencia de evidencia confiable sobre el efecto comparativo de las distintas opciones en términos de eficacia, pero seguridad fundamentalmente.

- El hecho de que la práctica habitual, hasta el momento, es la de evitar el uso de AINE por la posibilidad de efectos secundarios graves relacionados con sangrados fundamentalmente.
- El cuerpo de evidencia existente sugiere que el perfil de los efectos secundarios del paracetamol y el metamizol no amenaza la vida, siendo ambos aceptables para los médicos tratantes y los pacientes.

Consideraciones del subgrupo

En pacientes que no obtengan un adecuado control sintomático con las intervenciones sugeridas, podría considerarse el uso de AINE; por ejemplo, en pacientes con chikunguña que no logren control del dolor, se puede considerar el uso de AINE.

Consideraciones de implementación

Las medidas farmacológicas pueden ir acompañadas de otras intervenciones como, por ejemplo, la utilización de medios físicos (uso de compresas o baño con agua) como alternativas para el control de la fiebre en los pacientes con dengue.

Prioridades de investigación

No se enunciaron prioridades de investigación

Fuentes

1. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:317. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00317>.
2. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935-41. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8).
3. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, Nealon J, Zambrano B, Wartel A, et al. Symptomatic dengue in children in 10 Asian and Latin American countries. *N Engl J Med* 2016;374:1155-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503877>.
4. Fritzell C, Rousset D, Adde A, Kazanji M, van Kerkhove MD, Flamand C. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006533. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006533>.
5. Céspedes-Lesczinsky 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.
6. Vasikasin V, Rojdmrongrattana T, Chuerboonchai W, Siriwiwattana 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).
7. Thomas L, Brouste Y, Najjioullah 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>.
8. Djossou F, Vesin 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>.

MARCO DE REFERENCIA 7. TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES PARA LOS PACIENTES CON DENGUE Y TROMBOCITOPENIA

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>El dengue es una enfermedad transmitida por mosquitos que se encuentra ampliamente diseminada en todo el mundo. Según la OMS¹, se considera que la incidencia de dengue se ha incrementado en los últimos años, pero, dado que la mayoría de los casos son asintomáticos, existe un subregistro de casos.</p> <p>Bhatt, et al., publicaron en el año 2013 la estimación global de la carga del dengue, y encontraron que, de los 96 millones de infecciones por dengue con manifestaciones sintomáticas, 13,3 millones corresponden a casos distribuidos en la Región de las Américas. Además del importante número de casos sintomáticos, hallaron que se pueden presentar cerca de 20 000 muertes asociadas con esta enfermedad en los países en desarrollo².</p> <p>En lo referente a la carga de la enfermedad, la mortalidad asociada al dengue se ha observado en países como Brasil, en donde se registraron 62 muertes de un total de 105 459 casos, 61 de estas muertes ocurrieron en 1605 pacientes con dengue grave (3,8%)³. Un comportamiento similar fue notificado por Castrillón, et al., quienes encontraron, para Colombia en el año 2011, 203 muertes asociadas con 30 694 casos de dengue, de los cuales 1303 correspondieron a dengue grave⁴.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

EFFECTOS DESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Insignificantes <input checked="" type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé 	<p>Corticoides en los pacientes con choque por dengue</p> <p>Una revisión sistemática de la bibliografía especializada evaluó la eficacia y seguridad del uso de corticoides en adultos y niños con diagnóstico de dengue⁵. Para el componente de dengue grave, los autores incluyeron estudios de pacientes con choque relacionado con dengue. La intervención de interés consistió en la administración de cualquier tipo de esteroide por vía oral o intravenosa y, como comparación los autores consideraron el uso de un placebo o no corticoides. El desenlace principal fue la mortalidad y los secundarios para los cuadros de choque relacionado por dengue fueron la necesidad de transfusión, la presencia de complicaciones tales como hemorragia pulmonar o convulsiones, el tiempo de duración del choque, la estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos secundarios.</p> <p>La revisión detectó cuatro ensayos clínicos con un total de 284 pacientes pediátricos menores de 15 años. Los tipos de corticoides usados fueron hidrocortisona (3 estudios) y metilprednisolona (1 estudio) por vía intravenosa. Al comparar el uso de corticoides frente al placebo o a la no intervención, los autores no encontraron diferencias en el riesgo de muerte (RR = 0,68; IC 95%: 0,42-1,11; 4 estudios, 284 participantes), la necesidad de transfusión (RR = 1,08; IC 95%: 0,52-2,24; 2 estudios, 89 pacientes), la frecuencia de hemorragia pulmonar (RR = 0,97; IC 95%: 0,06-14,82; 1 estudio, 63 pacientes), la frecuencia de convulsiones (RR = 6,79; IC 95%: 0,36-126,24; 1 estudio, 63 pacientes,) ni la estancia hospitalaria (DM = 1,1; IC 95%: -1,83-4,03; 1 estudio, 63 pacientes)⁵.</p> <p>Corticoides en los pacientes con sepsis</p> <p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada se evaluó la eficacia y seguridad de los corticoides en pacientes con sepsis⁶. Los autores de la revisión incluyeron ensayos clínicos realizados en adultos y niños con diagnóstico de sepsis, sepsis grave o choque séptico, según las definiciones establecidas por los consensos de expertos. Como intervenciones, la revisión incluyó el uso de cualquier corticoide administrado en cualquier dosificación y establecieron como dosis altas la administración mayor de 400 mg/día de hidrocortisona o su equivalente, y definieron como administración de larga duración un tiempo de administración mayor o igual a 3 días. Los desenlaces de interés fueron la mortalidad a 90 días, la estancia en cuidados intensivos a 28 y 30 días, la mortalidad a 28 y 30 días, la mortalidad a largo plazo, la probabilidad de reversión del choque a los 7 días, la falla orgánica medida con el puntaje de evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA, por su sigla en inglés) a los 7 días, la estancia hospitalaria en cuidados intensivos, la frecuencia de efectos secundarios y la calidad de vida⁶.</p> <p>La revisión incluyó 42 ensayos clínicos, de los cuales 24 fueron realizados en pacientes con choque séptico, 5 en pacientes con sepsis y neumonía adquirida en la comunidad, y 13 con síndrome de dificultad respiratoria aguda y sepsis. Las intervenciones comprendieron el uso de hidrocortisona (27 estudios), metilprednisolona (6 estudios), prednisolona (3 estudios), dexametasona (3 estudios) y la combinación de hidrocortisona con fludrocortisona (2 estudios). Los autores concluyeron que el uso de corticoides se asoció con una mayor probabilidad de reversión del choque (RR = 1,26; IC 95%: 1,12-1,42; 13 estudios, 2802 pacientes) y una mejoría en los puntajes SOFA de falla orgánica (DM = -1,39; IC 95%: -1,88--0,89; 9 estudios, 1986 pacientes), pero no encontraron diferencias en la mortalidad a corto plazo (RR = 0,93; IC 95%: 0,84-1,03; 36 estudios, 9433 pacientes), la mortalidad a largo plazo (RR = 0,94; IC 95%: 0,89-1; 9 estudios, 6438 pacientes), la estancia en cuidado intensivo (DM = -0,73; IC 95%: -1,78-0,31; 20 estudios, 7463 pacientes), la estancia hospitalaria (DM = -0,73; IC 95%: -2,06-0,6; 18 estudios, 7706 pacientes). En cuanto a los efectos secundarios, la revisión encontró que el uso de los corticoides se asoció con un mayor riesgo de debilidad muscular (RR = 1,21; IC 95%: 1,01-1,45; 7 estudios, 6178 pacientes), hipernatremia (RR = 1,64; IC 95%: 1,32-2,03; 6 estudios, 5015 pacientes) e hiperglucemia (RR = 1,16; IC 95%: 1,08-1,24; 15 estudios, 7563 pacientes), sin que se detectaran diferencias entre las comparaciones para el riesgo de sangrado gastrointestinal, eventos neuropsiquiátricos, superinfección, infarto de miocardio o evento cerebrovascular⁶.</p> <p>Véase el cuadro de resumen de resultados 8 (anexo 4).</p>	<p>En la práctica cotidiana, no se usan los corticoides como parte del manejo del dengue grave.</p>

EFFECTOS INDESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé 	<p>Corticoides en pacientes con choque por dengue</p> <p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada, se evaluaron la eficacia y la seguridad del uso de corticoides en adultos y niños con diagnóstico de dengue⁵. Para el componente de dengue grave, los autores incluyeron estudios realizados en pacientes con choque relacionado con dengue. La intervención de interés consistió en la administración de cualquier tipo de corticoide por vía oral o intravenosa y, como comparación, los autores consideraron el uso de un placebo o el de un no corticoide. El desenlace principal fue la mortalidad y los desenlaces secundarios para los cuadros de choque por dengue fueron la necesidad de transfusión, la presencia de complicaciones tales como hemorragia pulmonar o convulsiones, el tiempo de duración del choque, la estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos secundarios.</p> <p>La revisión detectó cuatro ensayos clínicos con 284 pacientes pediátricos menores de 15 años. Los tipos de corticoides usados fueron hidrocortisona (3 estudios) y metilprednisolona (1 estudio) por vía intravenosa. Al comparar el uso de corticoides frente al placebo o a la no intervención, los autores no encontraron diferencias en el riesgo de muerte (RR = 0,68; IC 95%: 0,42-1,11; 4 estudios, 284 participantes), la necesidad de transfusión (RR = 1,08; IC 95%: 0,52-2,24; 2 estudios, 89 pacientes), la frecuencia de hemorragia pulmonar (RR = 0,97; IC 95%: 0,06-14,82; 1 estudio, 63 pacientes), la frecuencia de convulsiones (RR = 6,79; IC 95%: 0,36-126,24; 1 estudio, 63 pacientes,) ni la estancia hospitalaria (DM = 1,1; IC 95%: -1,83-4,03; 1 estudio, 63 pacientes)⁵.</p> <p>Corticoides en pacientes con sepsis</p> <p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada, se evaluaron la eficacia y seguridad del uso de corticoides en pacientes con sepsis⁶. Los autores de la revisión incluyeron ensayos clínicos realizados en adultos y niños con diagnóstico de sepsis, sepsis grave o choque séptico, según las definiciones establecidas por los consensos de expertos. Como intervenciones, la revisión incluyó el uso de cualquier corticoide administrado en cualquier dosificación y establecieron como dosis altas la administración mayor de 400 mg/día de hidrocortisona o su equivalente y definieron como administración de larga duración un tiempo de administración mayor o igual a 3 días. Los desenlaces de interés fueron la mortalidad a 90 días, la estancia en cuidados intensivos a 28 y 30 días, la mortalidad a 28 y 30 días, la mortalidad a largo plazo, la probabilidad de reversión del choque a los 7 días, la falla orgánica medida con el puntaje SOFA a los 7 días, la estancia hospitalaria en cuidados intensivos, la frecuencia de efectos secundarios y la calidad de vida⁶.</p> <p>La revisión incluyó 42 ensayos clínicos, de los cuales 24 se realizaron en pacientes con choque séptico, 5 en pacientes con sepsis y neumonía adquirida en la comunidad, y 13 con síndrome de dificultad respiratoria aguda y sepsis. Las intervenciones comprendieron el uso de hidrocortisona (27 estudios), metilprednisolona (6 estudios), prednisolona (3 estudios), dexametasona (3 estudios) y la combinación de hidrocortisona con fluorocortisona (2 estudios). Los autores concluyeron que el uso de corticoides se asoció con una mayor probabilidad de reversión del choque (RR = 1,26; IC 95%: 1,12-1,42; 13 estudios, 2802 pacientes) y una mejoría en los puntajes SOFA de falla orgánica (DM = -1,39; IC 95%: -1,88--0,89; 9 estudios, 1986 pacientes), pero no encontraron diferencias en la mortalidad a corto plazo (RR = 0,93; IC 95%: 0,84-1,03; 36 estudios, 9433 pacientes), la mortalidad a largo plazo (RR = 0,94; IC 95%: 0,89-1; 9 estudios, 6438 pacientes), la estancia en cuidados intensivos (DM = -0,73; IC 95%: -1,78-0,31; 20 estudios, 7463 pacientes) ni la estancia hospitalaria (DM = -0,73; IC 95%: -2,06-0,6; 18 estudios, 7706 pacientes). En cuanto a los efectos secundarios, la revisión encontró que el uso de los corticoides se asoció con un mayor riesgo de debilidad muscular (RR = 1,21; IC 95%: 1,01-1,45; 7 estudios, 6178 pacientes), hipernatremia (RR = 1,64; IC 95%: 1,32-2,03; 6 estudios, 5015 pacientes) e hiperglucemia (RR = 1,16; IC 95%: 1,08-1,24; 15 estudios, 7563 pacientes), sin que se detectaran diferencias entre las comparaciones para el riesgo de sangrado gastrointestinal, eventos neuropsiquiátricos, superinfección, infarto de miocardio o evento cerebrovascular⁶.</p> <p>Véase el cuadro de resumen de resultados 8 (anexo 4).</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

CERTEZA DE LA EVIDENCIA**¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> MUY BAJA <input type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Véase el cuadro de resumen de resultados 8 (anexo 4).	No se presentaron observaciones adicionales.

VALORES**¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia al respecto.	No se presentaron observaciones adicionales.

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input checked="" type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	Un miembro del panel propuso la opción de no favorecer a ninguna de las dos opciones.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>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)⁷⁻¹⁰. El mayor impacto corresponde a los costos asociados a la pérdida de productividad⁷. Otra publicación concluyó que los costos más importantes eran los relacionados con la hospitalización¹¹.</p> <p>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 público¹⁰.</p> <p>Un estudio que evaluó el impacto económico del dengue en Viet Nam 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 familiar¹².</p>	No se presentaron observaciones adicionales.

EQUIDAD ¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>Múltiples estudios realizados en países de América Latina y el Caribe sugieren, en conjunto, que aquellos pacientes que pertenecen a los estratos socioeconómicos más bajos se encuentran en desventaja. Este grupo tiene menos acceso a los servicios médicos, medicamentos y educación¹³⁻²⁷.</p> <p>Según el análisis de la información obtenida entre el 2005 y el 2010, se informó que, entre los distintos países de la Región, las inequidades en la salud eran peores en Haití, Guatemala, Bolivia (Estado Plurinacional de), Venezuela (República Bolivariana de) y Honduras. Por el contrario, los cinco países con mejor estatus de salud eran Cuba, Argentina, Uruguay, Chile y México²⁴.</p> <p>Para gran parte de la sociedad, los gastos en medicamentos continúan siendo un componente importante de los gastos de bolsillo debido a la ausencia de servicios adecuados de cobertura médica. La media de gastos de bolsillo en medicamentos, per cápita en la Región, se estimó en US\$ 97, en un rango de US\$ 7 en Bolivia (Estado Plurinacional de) a más de US\$ 160 en Argentina y Brasil²⁸.</p> <p>La seroprevalencia de dengue, chikunguña y zika se asoció fundamentalmente con la edad y los factores socioeconómicos, del medioambiente y de la conducta. Las clases sociales más bajas, que viven en zonas urbanas y en condiciones que favorecen el desarrollo del vector, fueron las que presentaron mayor probabilidad de seroprevalencia positiva²⁹.</p> <p>En una revisión sistemática que incluyó 12 estudios, se encontró que en 9 de ellos había una asociación entre alguna variable relacionada con el estatus socioeconómico bajo y el riesgo de dengue³⁰.</p> <p>Un estudio que analizó la exposición a la violencia por área geográfica dentro de la ciudad de Cali, Colombia, informó que la exposición a la violencia se asocia con la infección por arbovirus³¹.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>
ACEPTABILIDAD ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>No se identificó evidencia al respecto.</p>	<p>En la práctica cotidiana, no se usan los corticoides como parte del manejo del dengue grave.</p>
VIABILIDAD ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>No se identificó evidencia al respecto.</p>	<p>En la práctica cotidiana, no se usan los corticoides como parte del manejo del dengue grave.</p>

Resumen de juicios

JUICIO							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input type="radio"/>
---	---	--	---	---

Conclusiones

Recomendación

Se sugiere no administrar esteroides sistémicos a los pacientes en choque por dengue (recomendación CONDICIONAL sustentada en certeza MUY BAJA en los efectos de la intervención).

Consideraciones adicionales: el panel decidió no emitir una recomendación para los pacientes con dengue grave sin choque, chikunguña grave agudo o zika grave, debido a la ausencia de evidencia.

Justificación

El panel dio peso a la incertidumbre de los efectos de la intervención a la situación habitual de no uso rutinario de esta intervención.

Consideraciones del subgrupo

No se enunciaron consideraciones del subgrupo.

Consideraciones de implementación

No se enunciaron consideraciones de implementación.

Prioridades de investigación

Uso de corticoides en pacientes con manifestaciones articulares crónicas y neurológicas de chikunguña

Fuentes

1. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave [Internet]. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;25;496(7446):504-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
3. Pinto RC, de Castro DB, de Albuquerque BC, Sampaio VS, dos Passos RA, da Costa CF, et al. Mortality predictors in patients with severe dengue in the state of Amazonas, Brazil. *PloS One*. 2016;11(8):e0161884. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161884>.
4. Castrillón JC, Castaño JC, Urcuqui S. Dengue en Colombia: diez años de evolución. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(2). Disponible en: dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000300002.
5. 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>.
6. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1411-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003262>.
7. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:111. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.111>.
8. Oliveira LNdS, Itria A, Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. 2019;20;14(2):e0211401. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211401>.
9. Parente MPPD, de Siqueira Filha NT, Cortés F, Itria Jr. A, Siqueira Jr. JB, Martelli CMT. Systematic review of societal and health system cost of dengue in Latin America. *Revista de Patología Tropical*. 2017;46(4). Disponible en: <https://doi.org/10.5216/rpt.v46i4.51011>.
10. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935-41. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8).
11. Rodríguez-Valdés A, Arias-Díaz Yt, Gámez-Sánchez D. Evaluación económica de la atención a pacientes en la epidemia de dengue. *MediSan*. 2012;16(05).
12. Tam PT, Dat NT, Tan HLM, Thi XCP, Duc HM, Tu TC, et al. High household economic burden caused by hospitalization of patients with severe dengue fever cases in Can Tho Province, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(3):554-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0101>.
13. de Albuquerque MV, Viana ALDÁ, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1055-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
14. Almeida G, Sarti FM, Ferreira FF, Díaz MDM, Campino ACC. Analysis of the evolution and determinants of income-related inequalities in the Brazilian health system, 1998-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200003>.
15. Petrera M, Valdivia M, Jiménez E, Almeida G. Equity in health and health care in Perú, 2004-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):131-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200008>.
16. Rocha TAH, da Silva NC, Amaral PV, Barbosa ACQ, Rocha JVM, Alvares V, et al. Addressing geographic access barriers to emergency care services: a national ecologic study of hospitals in Brazil. *Int J Equity Health*. 2017;16:149. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0645-4>.
17. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Socioeconomic inequalities in expenditures and income committed to the purchase of medicines in Southern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(5):897-905.
18. Rodríguez-López S, Colantonio SE, Celton DE. Socioeconomic inequalities in self-reported health and physical functioning in Argentina: findings from the national survey on quality of life of older adults 2012 (ENCAViAM). *Journal of Biosocial Science*. 2017;49(5):97-610.
19. Ruiz-Gómez F, Zapata-Jaramillo T, Garavito-Beltrán L. Colombian health care system: results on equity for five health dimensions, 2003-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):107-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200005>.
20. Vásquez F, Paraje G, Estay M. Income-related inequality in health and health care utilization in Chile, 2000-2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):98-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200004>.
21. Scott E, Theodore K. Measuring and explaining health and health care inequalities in Jamaica, 2004 and 2007. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):116. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200006>.
22. Ayala-García J. La salud en Colombia: más cobertura, pero menos acceso. Documentos de Trabajo sobre Economía Regional. 2014;204.
23. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PRB, Damacena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:217. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-217>.
24. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. [Inequities in health among Latin American and Caribbean countries (2005-2010)]. *Gac Sanit*. 2013;27(4):292-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.007>.
25. Asteazarán S, Gagliardino JJ, Elgart JF. Health inequalities and the impact on the prevalence of cardiovascular risk factors and chronic complications in Argentina: a study on national risk factors surveys. *Medwave*. 2017 Nov 27;17(9):e7083. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7083>.
26. Boccolini PMM, Duarte CMR, Marcelino MA, Boccolini CS. Social inequalities in limitations caused by chronic diseases and disabilities in Brazil: the 2013 National Health Survey. *Cien Saude Colet*. 2017;22(11):3537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.22552017>.
27. Dachs JNW, Ferrer M, Flórez CE, Barros AJD, Narváez R, Valdivia M. Inequalities in health in Latin America and the Caribbean: descriptive and exploratory results for self-reported health problems and health care in twelve countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11(5-6):335-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000500009>.
28. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas 2017. Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?p=59.
29. Fritzell C., Rousset D., Adde A., Kazanji M., Van Kerkhove M.D., Flamand C. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006533.
30. Mulligan K, Dixon J, Sinn CLJ, Elliott SJ. Is dengue a disease of poverty? A systematic review. *Pathog Glob Health*. 2015;109(1):10-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1179/204773214Y.0000000168>.
31. Krystosik A.R., Curtis A., Labeaud A.D., Davalos D.M., Pacheco R., Buritica P., et al. Neighborhood violence impacts disease control and surveillance: case study of Cali, Colombia from 2014 to 2016. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2144.

MARCO DE REFERENCIA 8. INMUNOGLOBULINAS PARA LOS PACIENTES CON ARBOVIROSIS GRAVE

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>El dengue es una enfermedad transmitida por mosquitos que se encuentra ampliamente distribuida alrededor del mundo. Según la OMS¹, se considera que la incidencia de dengue se ha incrementado en los últimos años, pero dado que la mayoría de los casos son asintomáticos, se encuentra un subregistro de casos.</p> <p>Bhatt, et al., publicaron en el año 2013 la estimación global de la carga del dengue, encontrando que, de los 96 millones de infecciones por dengue con manifestaciones sintomáticas, 13,3 millones corresponden a casos distribuidos en la Región de las Américas². Además del elevado número de casos sintomáticos, se encuentra que se pueden presentar cerca de 20 000 muertes asociadas a esta condición en los países en desarrollo².</p> <p>En lo referente a la carga de la enfermedad, la mortalidad asociada al dengue se ha observado en países como Brasil, en donde, si bien la frecuencia de mortalidad general es de 62 por 105 459 casos, 61 de estos ocurrieron en 1605 pacientes con dengue grave (3,8%)³. Un comportamiento similar fue notificado por Castrillón, et al., quienes encontraron 203 muertes asociadas a 30 694 casos de dengue para Colombia en el año 2011, de los cuales 1303 correspondieron a dengue grave⁴.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

EFFECTOS DESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>Inmunoglobulina anti-D en pacientes con dengue</p> <p>En una revisión realizada por el grupo de elaboración de las directrices, se evaluaron la eficacia y la seguridad del uso de inmunoglobulinas en pacientes con arbovirosis grave. Se incluyeron estudios realizados en adultos o niños con dengue y se consideraron las definiciones usadas por los autores de los estudios primarios para la clasificación de la gravedad del cuadro de arbovirosis.</p> <p>Como resultado del proceso, se detectaron y se incluyeron 2 estudios que evaluaron el uso de la inmunoglobulina anti-D en niños y adultos con dengue^{5,6}, los cuales incluyeron 108 participantes. Uno de los estudios comparó como intervenciones la administración de anti-D más plaquetas frente a solo la administración de plaquetas⁶ y otro evaluó el uso de anti-D contra el placebo, sin otra especificación⁵. En cuanto a la evaluación de la mortalidad (2 estudios), uno de los estudios señaló la ausencia de casos mortales⁶ y otro no encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte (RR = 0,88, calculado con los datos notificados; IC 95% 0,06-13,25)⁵. Respecto a los cambios en el recuento de plaquetas, uno de los estudios encontró que en la transfusión de plaquetas más anti-D se encontraba un mayor número de plaquetas a las 24 horas (intervención: 28 666 ± 8925; plaquetas solas: 17 866 ± 6706; p = 0,001), 36 (intervención: 41 866 ± 10 315; plaquetas solas: 25 266 ± 99 601; p = 0,001) y 48 horas (intervención: 55 666 ± 12 697; plaquetas solas: 31 400 ± 11 343; p = 0,001), pero que dichas diferencias no se mantenían en el momento del egreso⁶. El otro estudio concluyó que, en la población pediátrica que participó en el estudio, 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 grupos. Al comparar por el recuento plaquetario inicial, en la población con conteos plaquetarios inferiores a 50 000/mm³, la reacción fue de 75% en el grupo que recibió anti-D y de 75% en el grupo que recibió anti-D y 58% en el grupo que recibió placebo (valores de significación no comunicados) y en los pacientes con conteos entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³, la frecuencia de reacción fue de 92% en el grupo de anti-D y de 90% en el grupo placebo (valores de significación no comunicados)⁵. Uno de los estudios evaluó la estancia hospitalaria, sin encontrar diferencias entre los grupos (media de anti-D: 5,7 días; control: 5,8 días; p = 0,89)⁶. Respecto a los efectos secundarios, uno de los estudios midió los valores de hemoglobina a las 48 horas de la administración del medicamento, sin encontrar diferencias entre las intervenciones (anti-D: 13,7 g/dl; control: no notificado; p = 0,25)⁶, mientras que el otro estudio notificó valores de hemoglobina de 19,6 g/dl en el grupo que recibió anti-D y de 17,2 g/dl en el grupo de pacientes que recibió placebo (valores de significación no comunicados)⁵.</p> <p>Inmunoglobulina G en pacientes con dengue</p> <p>En un ensayo clínico aleatorizado, se evaluaron la eficacia y la seguridad de dosis altas de inmunoglobulina G en pacientes con dengue. El estudio incluyó 31 pacientes con infección por dengue, cuya gravedad fue definida por la clasificación de la OMS de 1997⁷; la intervención usada por el estudio fue el uso de inmunoglobulina G intravenosa a dosis diarias de 0,4 g/kg durante cuatro días y estas se compararon con el cuidado usual que comprendió la administración de líquidos intravenosos.</p> <p>Como resultados, los autores del estudio no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en el conteo plaquetario (media de la inmunoglobulina: 54 900/mm³; control: 48 000/mm³; p = 0,15), la duración de la trombocitopenia grave (media de la inmunoglobulina: 3,1 días; control: 2,5 días; p = 0,11) ni en la frecuencia de efectos secundarios. Véase el cuadro de resumen de resultados 9 (anexo 4).</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales</p>

EFFECTOS INDESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p> <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé </p>	<p>Inmunoglobulina anti-D en pacientes con dengue</p> <p>En una revisión realizada por el grupo de elaboración de las directrices, se evaluaron la eficacia y la seguridad del uso de inmunoglobulinas en pacientes con arbovirosis grave. Se incluyeron 2 estudios hechos en adultos o niños con dengue y se consideraron las definiciones usadas por los autores de los estudios primarios para la clasificación de la gravedad del cuadro de arbovirosis.</p> <p>Como resultado del proceso, se detectaron e incluyeron 2 estudios que evaluaron el uso de la inmunoglobulina anti-D en niños y adultos con dengue^{5,6}, los cuales incluyeron 108 participantes. Uno de los estudios comparó la administración de anti-D más plaquetas contra la administración solo de plaquetas⁶ y otro evaluó el uso de anti-D frente a un placebo, sin otra especificación⁵. En cuanto a la evaluación de mortalidad (2 estudios), uno de los estudios señaló la ausencia de casos mortales⁶ y otro no encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte (RR = 0,88, calculado con los datos notificados; IC 95%: 0,06-13,25)⁵. Respecto a los cambios en el conteo de plaquetas, uno de los estudios encontró que la transfusión de plaquetas más anti-D mostraba un mayor número de plaquetas a las 24 horas (intervención: 28 666 ± 8925; plaquetas solas: 17 866 ± 6706; p = 0,001), a las 36 horas (intervención: 41 866 ± 10 315; plaquetas solas: 25 266 ± 99 601; p = 0,001) y 48 horas (intervención: 55 666 ± 12 697; plaquetas solas: 31 400 ± 11 343; p = 0,001), pero que dichas diferencias no se mantenían en el momento del egreso⁶; el otro estudio concluyó que en la población pediátrica que participó en el estudio, 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 grupos; al comparar por el conteo plaquetario inicial, en la población con conteos plaquetarios inferiores a 50 000, la reacción fue de 75% en el grupo que recibió anti-D y de 75% en el grupo que recibió anti-D, y 58% en el grupo que recibió placebo (valores de significación no comunicados) y los pacientes con conteos entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³, la frecuencia de reacción fue de 92% en el grupo de anti-D y de 90% en el grupo placebo (valores de significación no comunicados)⁵. Uno de los estudios evaluó la estancia hospitalaria, sin encontrar diferencias entre los grupos (media de anti-D: 5,7 días; control: 5,8 días; p = 0,89)⁶. Respecto a los efectos secundarios, uno de los estudios midió los valores de hemoglobina a las 48 horas de administración del medicamento, sin encontrar diferencias entre las intervenciones (anti-D = 13,7 g/dl; control: no notificado; p = 0,25)⁶, mientras que el otro estudio registró valores de hemoglobina de 19,6 g/dl en el grupo que recibió anti-D y de 17,2 g/dl en el grupo de pacientes que recibió placebo (valores de significación no comunicados)⁵.</p> <p>Inmunoglobulina G en pacientes con dengue</p> <p>En un ensayo clínico aleatorizado, se evaluaron la eficacia y la seguridad de altas dosis de inmunoglobulina G en los pacientes con dengue. El estudio incluyó 31 pacientes con infección por dengue, cuya gravedad fue definida por la clasificación de la OMS de 1997⁷; las intervenciones usadas por el estudio fue el uso de inmunoglobulina G intravenosa a dosis diarias de 0,4 g/kg durante cuatro días y estas se compararon con el cuidado usual que comprendió la administración de líquidos intravenosos.</p> <p>Como resultados, los autores del estudio no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en el conteo plaquetario (media de inmunoglobulina: 54 900/mm³; control: 48 000/mm³; p = 0,15), la duración de la trombocitopenia grave (media de la inmunoglobulina: 3,1 días; control: 2,5 días; p = 0,11) ni en la frecuencia de efectos secundarios. Véase el cuadro de resumen de resultados 9 (anexo 4).</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

CERTEZA DE LA EVIDENCIA
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> MUY BAJA <input type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Véase el cuadro de resumen de resultados 9 (anexo 4).	No se presentaron observaciones adicionales.

VALORES
¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se identificó evidencia al respecto.	No se presentaron observaciones adicionales.

BALANCE DE EFECTOS
¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	No se presentaron observaciones adicionales.

RECURSOS NECESARIOS

¿Qué tan elevados son los costos?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>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)⁸⁻¹¹. El mayor impacto corresponde a los costos asociados con la pérdida de productividad⁸. Otra publicación indicó que los costos más importantes eran los relacionados con la hospitalización¹².</p> <p>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 público¹¹.</p> <p>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 familiar¹³.</p> <p>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 costos¹⁴.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

EQUIDAD

¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>En múltiples estudios realizados en países de América Latina y el Caribe, se sugiere, en conjunto, que aquellos pacientes que pertenecen a los estratos socioeconómicos más bajos se encuentran en desventaja. Este grupo tiene menos acceso a los servicios médicos, los medicamentos y la educación¹⁵⁻²⁹.</p> <p>Según el análisis de la información obtenida entre el 2005 y el 2010, se informó que, entre los distintos países de la Región, las inequidades en la salud eran peores en Haití, Guatemala, Bolivia (Estado Plurinacional de), Venezuela (República Bolivariana de) y Honduras. Por el contrario, los cinco países con mejor estado de salud fueron Cuba, Argentina, Uruguay, Chile y México²⁶.</p> <p>Para una gran parte de la sociedad, los gastos en medicamentos continúan siendo un componente importante de los gastos de bolsillo debido a la ausencia de servicios adecuados de cobertura médica. La media de gastos de bolsillo en medicamentos per cápita en la Región, se estimó en US\$ 97, con un rango de US\$ 7 en Bolivia (Estado Plurinacional de) a más de US\$ 160 en Argentina y Brasil³⁰.</p> <p>La seroprevalencia de dengue, chikunguña y zika se asoció fundamentalmente con la edad y los factores socioeconómicos, del medioambiente y de conducta. Las clases sociales más bajas, que viven en zonas urbanas y en condiciones que favorecen el desarrollo del vector fueron las que presentaron mayores probabilidades de seroprevalencias positivas³¹.</p> <p>En una revisión sistemática que incluyó 12 estudios, se encontró que en 9 de ellos había alguna asociación entre una variable relacionada con el estado socioeconómico bajo y el riesgo de dengue³².</p> <p>Un estudio que analizó la exposición a la violencia por área geográfica dentro de la ciudad de Cali, Colombia, informó que la exposición a la violencia se asociaba a la infección por arbovirus³³.</p>	<p>El panel indica que los pacientes que tienen factor sanguíneo Rh negativo no pueden recibir anti-D.</p>

ACEPTABILIDAD ¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se identificó evidencia al respecto.	No se presentaron observaciones adicionales.

VIABILIDAD ¿Es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se identificó evidencia al respecto.	No existe disponibilidad de inmunoglobulinas en todos los niveles de atención.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input type="radio"/>
---	---	--	---	---

Conclusiones

Recomendación

Se recomienda no indicar la administración de inmunoglobulinas para el tratamiento del dengue grave (recomendación **CONDICIONAL** basada en la certeza **MUY BAJA** de los efectos de la intervención).

Consideraciones adicionales: el panel decidió no emitir una recomendación para los pacientes con chikunguña grave agudo o zika grave, debido a la ausencia de evidencia.

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 esta sustancia no se encuentra disponible en todos los niveles de atención y que sus costos son grandes.

En cuanto a la recomendación del uso de inmunoglobulinas en los pacientes con chikunguña o zika grave, el panel decide no emitir recomendación alguna debido a la ausencia de evidencia.

Consideraciones del subgrupo

No hubo generación de recomendación alguna para los pacientes con chikunguña o zika grave, debido a la ausencia de evidencia.

Consideraciones de implementación

No se enunciaron consideraciones de implementación.

Prioridades de investigación

No se enunciaron prioridades de investigación.

Fuentes

1. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave [Internet]. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;25;496(7446):504-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
3. Pinto RC, de Castro DB, de Albuquerque BC, Sampaio VS, dos Passos RA, da Costa CF, et al. Mortality predictors in patients with severe dengue in the state of Amazonas, Brazil. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161884. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161884>.
4. Castrillón JC, Castaño JC, Urcuqui S. Dengue en Colombia: diez años de evolución. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000300002>.
5. 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.
6. Pannu AK, Bhalla 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.
7. Organización Mundial de la Salud. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Second edition [Internet]. Ginebra: OMS; 1997. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41988>.
8. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42: 111. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.26633/2FRPSP.2018.111>.
9. Oliveira LNds, Itria A, Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. 2019;20;14(2):e0211401. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211401>.
10. Parente MPPD, de Siqueira Filha NT, Cortés F, Itria Jr. A, Siqueira Jr. JB, Martelli CMT. Systematic review of societal and health system cost of dengue in Latin America. *Revista de Patología Tropical*. 2017;46(4). Disponible en: <https://doi.org/10.5216/rpt.v46i4.51011>.
11. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935-41. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00146-8).
12. Rodríguez-Valdés A, Arias-Díaz Yt, Gámez-Sánchez D. Evaluación económica de la atención a pacientes en la epidemia de dengue. *MediSan*. 2012;16(05).
13. Tam PT, Dat NT, Tan HLM, Thi XCP, Duc HM, Tu TC, et al. High household economic burden caused by hospitalization of patients with severe dengue fever cases in Can Tho Province, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(3):554-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0101>.
14. Vieira Machado AA, Estevan AO, Sales A, Brabes KCdS, Croda J, Negrao FJ. Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3104. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003104>.
15. de Albuquerque MV, Viana ALdÁ, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1055-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
16. Almeida G, Sarti FM, Ferreira FF, Díaz MDM, Campino ACC. Analysis of the evolution and determinants of income-related inequalities in the Brazilian health system, 1998-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):90-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200003>.
17. Petrerá M, Valdivia M, Jiménez E, Almeida G. Equity in health and health care in Perú, 2004-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):131-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200008>.
18. Rocha TAH, da Silva NC, Amaral PV, Barbosa ACQ, Rocha JVM, Alvares V, et al. Addressing geographic access barriers to emergency care services: a national ecologic study of hospitals in Brazil. *Int J Equity Health*. 2017;16:149. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12939-017-0645-4>.
19. Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Socioeconomic inequalities in expenditures and income committed to the purchase of medicines in Southern Brazil. *Rev Saude Pública*. 2011;45(5):897-905.
20. Rodríguez-López S, Colantonio SE, Celton DE. Socioeconomic inequalities in self-reported health and physical functioning in Argentina: findings from the national survey on quality of life of older adults 2012 (ENCaViAM). *Journal of Biosocial Science*. 2017;49(5):97-610.

21. Ruiz-Gómez F, Zapata-Jaramillo T, Garavito-Beltrán L. Colombian health care system: results on equity for five health dimensions, 2003-2008. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):107-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200005>.
22. Vásquez F, Paraje G, Estay M. Income-related inequality in health and health care utilization in Chile, 2000-2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):98-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200004>.
23. Scott E, Theodore K. Measuring and explaining health and health care inequalities in Jamaica, 2004 and 2007. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(2):116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892013000200006>.
24. Ayala-García J. La salud en Colombia: más cobertura, pero menos acceso. *Documentos de Trabajo sobre Economía Regional*. 2014;204.
25. Szwarcwald CL, Souza-Júnior PRB, Damascena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:217. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-217>.
26. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. [Inequities in health among Latin American and Caribbean countries (2005-2010)]. *Gac Sanit*. 2013;27(4):292-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.12.007>.
27. Asteazarán S, Gagliardino JJ, Elgart JF. Health inequalities and the impact on the prevalence of cardiovascular risk factors and chronic complications in Argentina: a study on national risk factors surveys. *Medwave*. 2017 Nov 27;17(9):e7083. Disponible en: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7083>.
28. Boccolini PMM, Duarte CMR, Marcelino MA, Boccolini CS. Social inequalities in limitations caused by chronic diseases and disabilities in Brazil: the 2013 National Health Survey. *Cien Saude Colet*. 2017;22(11):3537-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.22552017>.
29. Dachs JNW, Ferrer M, Flórez CE, Barros AJD, Narváez R, Valdivia M. Inequalities in health in Latin America and the Caribbean: descriptive and exploratory results for self-reported health problems and health care in twelve countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11(5-6):335-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000500009>.
30. Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas 2017*. Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: <http://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017?p=59>.
31. Fritzell C, Rousset D, Adde A, Kazanji M, van Kerkhove MD, Flamand C. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006533. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006533>.
32. Mulligan K, Dixon J, Sinn CLJ, Elliott SJ. Is dengue a disease of poverty? A systematic review. *Pathog Glob Health*. 2015;109(1):10-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1179/2047773214Y.0000000168>.
33. Krystosik AR, Curtis A, LaBeaud AD, Davalos DM, Pacheco R, Buritica P, et al. Neighborhood violence impacts disease control and surveillance: case study of Cali, Colombia, from 2014 to 2016. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2144. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph15102144>.

MARCO DE REFERENCIA 9. USO DEL PRESERVATIVO PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN NO VECTORIAL DEL VIRUS DEL ZIKA

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>La infección por el virus del Zika ha adquirido relevancia en los últimos años gracias a los brotes epidémicos que han acontecido en la Región, además de la aparición de casos con complicaciones obstétricas tales como la presencia de microcefalia. Debido a esto, la OMS declaró las complicaciones asociadas con la infección por el virus del Zika como una emergencia de salud pública de interés internacional¹.</p> <p>Junto con las complicaciones asociadas, otro aspecto de interés global ha sido la aparición de casos cuyo mecanismo de transmisión no fue por vía vectorial. A la fecha, se han notificado casos de transmisión maternofetal durante el embarazo o la lactancia y la transmisión por vía sexual.</p> <p>Teniendo en cuenta las potenciales complicaciones asociadas a esta infección, se hace necesario formular recomendaciones sobre cómo evitar la transmisión por vía no vectorial.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

EFFECTOS DESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>Transmisión por vía sexual</p> <p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada², se describió el comportamiento de la transmisión del virus del Zika por vía sexual mediante la revisión de los casos notificados hasta mayo del 2018. Los autores incluyeron estudios observacionales, estudios de modelado in vitro e in vivo que describían el mecanismo de transmisión sexual de la infección del virus del Zika y otros flavivirus en humanos. Los autores consideraron como desenlaces primarios el período de incubación, el intervalo serial y la duración de la infección, y como desenlaces secundarios, la vulnerabilidad, el número de reproducciones debido a la transmisión sexual, la probabilidad de la transmisión por el acto sexual y la tasa de transmisión. Los autores indicaron como resultados la frecuencia de transmisión sexual en 52 de 5627 casos en Estados Unidos de América y en 20 de 1737 casos en Europa. De manera complementaria a las notificaciones de los organismos de salud, la revisión incluyó 24 notificaciones con un total de 36 parejas con transmisión sexual primaria del virus del Zika; la transmisión de las parejas fue de casos índice que regresaron de zonas donde el Zika era endémico. Los mecanismos más frecuentes de transmisión fueron de hombre a mujer y por relación pene-vagina, aunque también se comunicaron como posibles rutas de transmisión el sexo oral y el sexo anal. Se confirmó en 14 de 36 casos de parejas primarias y en 18 de 36 parejas secundarias, por PCR en sangre, orina, saliva o semen².</p> <p>De manera complementaria, otra revisión sistemática² evaluó los casos notificados de infección por el virus del Zika adquirida por vía sexual y el tiempo de caída de los niveles del virus en semen. La revisión compiló 18 estudios que registraron la transmisión persona a persona; estos estudios recogieron un total de 27 episodios de infección probable o confirmada por el virus del Zika. Los mecanismos más frecuentes registrados fueron hombre a mujer (25/27), hombre a hombre (1/27) y mujer a hombre (1/27). Los casos fueron confirmados bien por pruebas serológicas o por PCR; los autores no comunicaron los métodos de confirmación en la población que tuvo las relaciones sexuales con los casos índice. El rango de días en los que se encontró positivo el virus del Zika mediante pruebas de PCR fue entre 3 y 188 días³.</p> <p>Uso del preservativo para la prevención de infecciones de transmisión sexual</p> <p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada⁴, se evaluó la eficacia del uso del preservativo para la prevención de la transmisión sexual del VIH en parejas heterosexuales serodiscordantes. La revisión incluyó estudios observacionales de tipo longitudinal o cohorte realizados en parejas serodiscordantes que comunicaran hábitos de uso de preservativo clasificados como "siempre" o "nunca", hubieran realizado al menos dos mediciones de serología para VIH y que tuvieran mediciones que demostraran que el participante era negativo para VIH al inicio del estudio y que durante el tiempo de seguimiento se hubieran seroconvertido. Los desenlaces evaluados por la revisión fueron la incidencia de VIH medida por serología y el período libre de exposición medida en personas/año.</p> <p>Como resultados, la revisión encontró 13 cohortes en las que los participantes manifestaron usar "siempre" el preservativo (587 participantes, 964,3 personas/año de observación). De los 587 participantes de estos estudios, se encontraron 11 casos de seroconversión, lo que representó una tasa de incidencia de 1,14 por 100 personas/año. Por otra parte, la revisión encontró 10 cohortes de participantes que comunicaron "nunca" usar preservativo (276 participantes, 2169 personas/año de observación, 598,61 personas/año de observación libre de enfermedad); en esta población de 276 participantes, se presentaron 40 seroconversiones, lo que representó una tasa de incidencia de 6,68 por 100 personas/año. Con estos valores, los autores de la revisión calcularon una eficacia global del preservativo de 82,9% para la reducción del riesgo de infección por el VIH.</p> <p>Véase el cuadro de resumen de resultados 10 (anexo 4).</p>	<p>El panel declara que los modelos de transmisión sexual de las infecciones por el virus del Zika y el VIH podrían ser diferentes. Teniendo en cuenta lo anterior, el grado de evidencia indirecta es importante, por lo que es difícil interpretar los resultados.</p> <p>Los modelos de VIH y del virus del Zika podrían ser distintos por lo que la evidencia resulta indirecta y difícil de interpretar.</p>

EFFECTOS INDESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p> <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Pequeños <input checked="" type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé </p>	<p>Transmisión por vía sexual</p> <p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada², se describió el comportamiento de la transmisión del virus del Zika por vía sexual mediante la revisión de los casos notificados hasta mayo del 2018. Los autores incluyeron estudios observacionales, estudios de modelado in vitro e in vivo que describían el mecanismo de transmisión sexual de la infección por el virus del Zika y otros flavivirus en humanos. Los autores consideraron como desenlaces primarios el período de incubación, el intervalo serial y la duración de la infección, y como desenlaces secundarios, la vulnerabilidad, el número de reproducciones debidos a la transmisión sexual, la probabilidad de la transmisión por el acto sexual y la tasa de transmisión. Los autores indicaron como resultados la frecuencia de transmisión sexual en 52 de 5627 casos en Estados Unidos de América (CDC) y en 20 de 1737 casos en Europa. De manera complementaria a las notificaciones de los organismos de salud, la revisión incluyó 24 notificaciones con un total de 36 parejas con transmisión sexual primaria del virus del Zika; la transmisión de las parejas fue de casos índice que regresaron de zonas donde el zika era endémico. Los mecanismos más frecuentes de transmisión fueron de hombre a mujer y por relación penevagina, aunque también se comunicaron como posibles rutas de transmisión el sexo oral y el sexo anal. Se confirmó en 14 de 36 casos de parejas primarias y en 18 de 36 parejas secundarias, por PCR en sangre, orina, saliva o semen².</p> <p>De manera complementaria, otra revisión sistemática² evaluó los casos notificados de infección por el virus del Zika adquirida por vía sexual y el tiempo de caída de los niveles del virus en semen. La revisión compiló 18 estudios que registraron la transmisión de persona a persona; estos estudios recogieron un total de 27 episodios de infección probable o confirmada por el virus del Zika. Los mecanismos más frecuentes registrados fueron hombre a mujer (25/27), hombre a hombre (1/27) y mujer a hombre (1/27). Los casos fueron confirmados bien por pruebas serológicas o por PCR; los autores no comunicaron los métodos de confirmación en la población que tuvo las relaciones sexuales con los casos índice. El rango de días en los que se encontró positivo el virus del Zika mediante pruebas de PCR fue entre 3 y 188 días³.</p> <p>Uso del preservativo para la prevención de infecciones de transmisión sexual</p> <p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada⁶ se evaluó la eficacia del uso del preservativo para la prevención de la transmisión sexual del VIH en parejas heterosexuales serodiscordantes. La revisión incluyó estudios observacionales de tipo longitudinal o cohorte realizados en parejas serodiscordantes que comunicaran hábitos de uso de preservativo clasificados como "siempre" o "nunca", hubieran realizado al menos dos mediciones de serología para VIH y que tuvieran mediciones que demostraran que el participante era negativo para VIH al inicio del estudio y que durante el tiempo de seguimiento se hubieran seroconvertido. Los desenlaces evaluados por la revisión fueron la incidencia de VIH medida por serología y el período libre de exposición medida en personas/año.</p> <p>Como resultados, la revisión encontró 13 cohortes en las que los participantes manifestaron usar "siempre" el preservativo (587 participantes, 964,3 personas/año de observación). De los 587 participantes de estos estudios, se encontraron 11 casos de seroconversión, lo que representó una tasa de incidencia de 1,14 por 100 personas/año. Por otra parte, la revisión encontró 10 cohortes de participantes que comunicaron "nunca" usar preservativo (276 participantes, 2169 personas/año de observación, 598,61 personas/año de observación libre de enfermedad); en esta población de 276 participantes, se presentaron 40 seroconversiones, lo que representó una tasa de incidencia de 6,68 por 100 personas/año. Con estos valores, los autores de la revisión calcularon una eficacia global del preservativo de 82,9% para la reducción del riesgo de infección por VIH.</p> <p>Véase el cuadro de resumen de resultados 10 (anexo 4).</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

CERTEZA DE LA EVIDENCIA**¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> MUY BAJA <input type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	La certeza de la evidencia es MUY BAJA por las limitaciones en el riesgo de sesgo, la heterogeneidad y la ausencia de evidencia directa.	El panel no hizo observaciones.

VALORES**¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	No se encuentra evidencia directa sobre este tópico.	El panel no hizo observaciones.

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	Resultados de la votación del panel: 7 a 5 a favor de la intervención.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input checked="" type="radio"/> No lo sé	No se encuentra evidencia directa sobre este tópico.	No se presentaron observaciones adicionales.

EQUIDAD**¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No lo sé	No se encuentra evidencia directa sobre este tópico.	El panel no hizo observaciones.

ACEPTABILIDAD**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se encuentra evidencia directa sobre este tópico.	El uso de preservativo es una práctica usada e implementada para la prevención de otras infecciones de transmisión sexual.

VIABILIDAD**¿Es factible implementar la intervención?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se encuentra evidencia directa sobre este tópico.	El uso de preservativo es una práctica usada e implementada para la prevención de otras infecciones de transmisión sexual.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>
---	---	--	---	---

Conclusiones

Recomendación

Se recomienda el uso del preservativo para la prevención de la transmisión sexual de la infección por el virus del Zika.

Justificación

Se identificó evidencia que soporta el riesgo de la transmisión del virus del Zika por vía sexual. Si bien la evidencia sobre el uso del preservativo no corresponde al virus del Zika y se consideró que hay un alto grado de evidencia indirecta, se considera que su eficacia podría no ser inferior. Además de esto, el uso del preservativo es una práctica implementada y disponible en la Región.

Teniendo en cuenta que el panel considera que el uso del preservativo representa mayores efectos deseados que efectos indeseados, se decide recomendarlo para prevenir la transmisión del virus del Zika por vía sexual.

Consideraciones del subgrupo

No aplica.

Consideraciones de implementación

No se enunciaron consideraciones de implementación.

Prioridades de investigación

No se enunciaron prioridades de investigación.

Fuentes

1. Organización Mundial de la Salud. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: www.who.int/news/item/01-02-2016-who-director-general-summarizes-the-outcome-of-the-emergency-committee-regarding-clusters-of-microcephaly-and-guillain-barr%C3%A9-syndrome.
2. Counotte MJ, Kim CR, Wang J, Bernstein K, Deal CD, Broutet NJN, Low N. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: A living systematic review. PLoS Med. 2018;15(7):e1002611. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002611>.
3. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2017;23(5):296-305. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.027>.
4. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD003255. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003255>.

MARCO DE REFERENCIA 10. SUPRESIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA EN MUJERES CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL ZIKA

Evaluación

PROBLEMA ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	<p>La lactancia materna es una de las principales estrategias formuladas para la reducción de la mortalidad infantil en el mundo¹, especialmente en los recién nacidos.</p> <p>A la fecha, se plantea la posibilidad de la transmisión de enfermedades por medio de la lactancia materna, por lo que es necesario determinar las recomendaciones por generar sobre la lactancia materna para la prevención no vectorial de la infección por el virus del Zika.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>
EFFECTOS DESEABLES ¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Insignificantes <input checked="" type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada, se evaluó el riesgo de transmisión no vectorial del virus del Zika asociado a la lactancia materna². Como resultado, la revisión encontró dos notificaciones de caso correspondientes a un total de tres parejas de madre e hijo.</p> <p>La primera madre inició la lactancia materna el día 1 del posparto, el día 2 del posparto se confirmó la infección por el virus del Zika por PCR en saliva y suero, y al día 3, se confirmó la infección en el recién nacido por PCR en suero y saliva.</p> <p>La segunda madre obtuvo confirmación de la infección por PCR en suero los días 1 y 5 del posparto e inició lactancia materna al día 3 del posparto. La prueba PCR en suero del recién nacido los días 0 y 3 fue negativa, pero se tornó positiva en las evaluaciones de los días 4 y 7.</p> <p>La tercera madre inició lactancia materna el día del parto, y desarrolló fiebre y exantema los días subsiguientes. El día 3 se confirmó la infección por medio de PCR en suero. Los datos del recién nacido fueron notificados como ambiguos.</p> <p>Véase el cuadro de resumen de resultados 11 (anexo 4).</p>	<p>Para esta pregunta, se consideraron como desenlaces de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> — La transmisión de la enfermedad. — La presencia de malformaciones congénitas. — El riesgo de aborto. — La muerte fetal intrauterina. <p>La evidencia presenta los resultados de tres casos de madre e hijo. No se encontró evidencia sobre desenlaces a largo plazo.</p> <p>El panel considera que no hay certeza sobre el potencial daño de la infección por el virus del Zika en la infancia, dado que la evidencia disponible solo confirmó la presencia de la infección.</p>

EFFECTOS INDESEABLES

¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Moderados <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Insignificantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	<p>En una revisión sistemática de la bibliografía especializada, se evaluó el riesgo de transmisión no vectorial del virus del Zika asociado a la lactancia materna². Como resultado, la revisión encontró dos notificaciones de caso correspondientes a un total de tres parejas de madre e hijo.</p> <p>La primera madre inició la lactancia materna el día 1 del posparto, el día 2 del posparto se confirmó la infección por el virus del Zika por medio de PCR en saliva y suero, y al día 3, se confirmó la infección en el recién nacido por PCR en suero y saliva.</p> <p>La segunda madre obtuvo confirmación de la infección por PCR en suero los días 1 y 5 del posparto e inició lactancia materna al día 3 del posparto. La prueba PCR en suero del recién nacido los días 0 y 3 fue negativa, pero se tornó positiva en las evaluaciones de los días 4 y 7.</p> <p>La tercera madre inició lactancia materna el día del parto y desarrolló fiebre y exantema los días subsiguientes. El día 3, se confirmó la infección por medio de PCR en suero. Los datos del recién nacido fueron notificados como ambiguos.</p> <p>Con base en estos resultados, en las directrices de la OMS sobre alimentación infantil en zonas de transmisión del virus del Zika figura una recomendación a favor de la lactancia materna en madres con cuadro sospechoso, probable o confirmado de infección por el virus del Zika⁴.</p> <p>Véase el cuadro de resumen de resultados 11 (anexo 4).</p>	<p>El panel puso a consideración los siguientes elementos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Uno de los modelos donde se hacen recomendaciones específicas sobre la lactancia materna es en la prevención de la infección por el VIH. En ese caso específico, existen países donde se recomienda la lactancia materna durante los primeros seis meses. – Con base en la revisión presentada, la OMS publicó en el año 2016 unas orientaciones sobre la lactancia materna en el contexto de la infección por el virus del Zika³. Como resultado, la orientación recomienda iniciar la lactancia materna dentro de la primera hora del parto, mantener la lactancia materna exclusiva los primeros 6 meses e iniciar la transición a la comida complementaria mientras se continúa la lactancia materna hasta los 2 años o más. Las razones de soporte de la recomendación se basan en los beneficios de la lactancia en los niños de países de ingresos bajos, medianos y altos, y la ausencia de información sobre consecuencias a largo plazo de la infección. – El panel consideró que, en América Latina, la lactancia materna es fundamental para la adecuada nutrición de los niños.

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> MUY BAJA <input type="radio"/> BAJA <input type="radio"/> MODERADA <input type="radio"/> ALTA <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<p>Transmisión de la enfermedad: MUY BAJA</p> <p>Presencia de malformaciones congénitas: no se encontró evidencia.</p> <p>Riesgo de aborto: no aplica.</p> <p>Muerte fetal intrauterina: no aplica.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

VALORES

¿Hay incertidumbre o variabilidad elevadas sobre qué tanto valoran los pacientes los desenlaces principales?

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas. <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas. <input checked="" type="radio"/> No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.	<p>No se encuentra evidencia directa sobre este tópico.</p>	<p>No se presentaron observaciones adicionales.</p>

BALANCE DE EFECTOS**¿El balance entre los efectos deseables y los indeseables favorece la intervención o la comparación?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención. <input type="radio"/> Varía. <input type="radio"/> No lo sé.	No aplica.	No se presentaron observaciones adicionales.

RECURSOS NECESARIOS**¿Qué tan elevados son los costos?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros elevados <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sé	No se encuentra evidencia directa sobre este tópico.	No se presentaron observaciones adicionales.

EQUIDAD**¿Cuál sería el impacto en la equidad en la salud?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente ningún impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	La lactancia materna contribuye a los Objetivos de Desarrollo Sostenible relacionados con la salud materna e infantil, la nutrición, la educación, la reducción de la pobreza y el crecimiento económico ³ .	No se presentaron observaciones adicionales.

ACEPTABILIDAD**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se consideró evidencia adicional.	No se presentaron observaciones adicionales.

VIABILIDAD**¿Es factible implementar la intervención?**

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé	No se consideró evidencia adicional.	No se presentaron observaciones adicionales.

Resumen de juicios

JUICIO							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Insignificantes	Pequeños	Moderados	Grandes		Varían	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grandes	Moderados	Pequeños	Insignificantes		Varían	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MUY BAJA	BAJA	MODERADA	ALTA			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad elevadas	Podría haber incertidumbre o variabilidad elevadas.	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad elevadas.	No hay variabilidad ni incertidumbre elevadas.			
BALANCE DE EFECTOS	Favorece la comparación.	Probablemente favorece la comparación.	No favorece la intervención ni la comparación.	Probablemente favorece la intervención.	Favorece la intervención.	Varía	No lo sé
RECURSOS NECESARIOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varían	No lo sé
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé
VIABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No lo sé

Tipo de recomendación

Recomendación FIRME en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención o la comparación <input type="radio"/>	Recomendación CONDICIONAL a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación FIRME a favor de la intervención <input type="radio"/>
---	--	---	--	--

Conclusiones**Recomendación**

Se recomienda mantener la lactancia materna en las pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por el virus del Zika.

Justificación

El panel les dio más peso a los beneficios conocidos de la lactancia materna que a la incertidumbre del potencial daño sobre la salud del niño.

Consideraciones del subgrupo

No se realizaron consideraciones del subgrupo.

Consideraciones de implementación

No se enunciaron consideraciones de implementación.

Prioridades de investigación

No se enunciaron prioridades de investigación.

Fuentes

1. Organización Mundial de la Salud. Reducir la mortalidad de los recién nacidos. Ginebra: OMS; 2019. Disponible en: www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/reducir-la-mortalidad-de-los-reci%C3%A9n-nacidos.
2. Colt S, García-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Weise-Prinzo ZC, et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily fluids: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Apr 10;11(4):e0005528. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005528>.
3. Organización Mundial de la Salud. Lactancia materna en el contexto del brote de virus de Zika: orientación provisional. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204510/WHO_ZIKV_MOC_16.5_spa.pdf?sequence=1.
4. Organización Mundial de la Salud. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: www.who.int/news/item/01-02-2016-who-director-general-summarizes-the-outcome-of-the-emergency-committee-regarding-clusters-of-microcephaly-and-guillain-barr%C3%A9-syndrome.

En la actualidad, las guías basadas en la evidencia constituyen una de las herramientas más útiles para mejorar la salud pública y la práctica clínica. Su finalidad es formular intervenciones con sólidas pruebas de eficacia, evitar riesgos innecesarios, utilizar los recursos de forma eficiente, disminuir la variabilidad clínica y, en esencia, mejorar la salud y garantizar una atención de calidad, razón de ser de los sistemas y servicios de salud.

Las presentes directrices se elaboraron siguiendo la metodología GRADE con el apoyo de un panel de expertos clínicos de distintos países, todos ellos convocados por la Organización Panamericana de la Salud. Por medio de la respuesta a doce preguntas clave sobre el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika, se formulan recomendaciones basadas en la evidencia para pacientes pediátricos, jóvenes, adultos, personas mayores y mujeres embarazadas expuestos a estas enfermedades o con sospecha o diagnóstico confirmado de infección. La finalidad de las directrices es evitar la progresión a las formas graves y a los eventos mortales que puedan causar.

Las recomendaciones están dirigidas a profesionales de la salud, incluidos el personal médico general, residente y especialista, y los profesionales de enfermería, así como a estudiantes de medicina y enfermería, quienes de una u otra forma participan en la atención de pacientes con sospecha de dengue, chikunguña o zika. También se dirige a los administradores de las unidades de salud y a los equipos directivos de los programas nacionales de prevención y control de enfermedades arbovirales, quienes tienen la responsabilidad de facilitar el proceso de aplicación de estas directrices.

Esperamos que esta publicación beneficie no solo al personal de salud, que dispondrá de información científica actualizada y de la mejor calidad posible, sino a los menores, los adultos, las mujeres embarazadas, las personas mayores y la población en general, quienes recibirán una mejor atención de salud prestada por personal médico debidamente capacitado.

www.paho.org

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

