

## REVISIÓN

# **Revisión sistemática sobre la eficacia de los fluidos coloides en relación a los cristaloides en la reposición del volumen intravascular en el tratamiento del dengue hemorrágico con shock**

Ministerio de Salud de la Nación

Comisión Nacional Salud Investiga

Area de Evaluación de Tecnologías en Salud

Octubre 2009

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>EXPLICACION PARA CONSUMIDORES</b> .....	<b>5</b>
<b>FUNDAMENTOS Y JUSTIFICACION</b> .....	<b>6</b>
<i>PREVALENCIA</i> .....	6
<i>PREVENCION</i> .....	7
<i>CLINICA</i> .....	7
<i>FISIOPATOLOGIA del DENGUE HEMORRAGICO y el SHOCK</i> .....	8
<i>DIAGNOSTICO</i> .....	9
<i>TRATAMIENTO</i> .....	10
<i>CONTROVERSIAS</i> .....	11
<b>METODOLOGÍA DE LA REVISION</b> .....	<b>12</b>
OBJETIVOS.....	12
<i>Principal</i> .....	12
<i>Secundarios</i> .....	12
TIPO DE PARTICIPANTES.....	12
INTERVENCIONES.....	13
MEDIDAS DE RESULTADO.....	13
<i>Principales</i> .....	13
<i>Secundarias</i> .....	13
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
<i>Criterios de inclusión:</i> .....	13
<i>Criterios de exclusión</i> .....	14
ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA.....	14
<i>Palabras claves:</i> .....	14
<i>Fuentes de búsqueda</i> .....	14

PROCEDIMIENTOS .....	14
<i>Niveles de Evidencia para Terapéutica</i> .....	15
ESTUDIOS EXCLUIDOS .....	19
ESTUDIOS INCLUIDOS .....	21
<i>Características de los estudios incluidos</i> .....	22
<i>SINTESIS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS</i> .....	26
<i>FLUIDOS UTILIZADOS</i> .....	27
<b>RESULTADOS – EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES .....</b>	<b>28</b>
<i>Mortalidad</i> .....	28
<i>Reaparición del Shock (reshock)</i> .....	28
<i>Necesidad de Rescate con Dextrán</i> .....	29
<i>Efectividad de las Soluciones Coloides</i> .....	31
<i>Sobrecarga hídrica</i> .....	33
<i>Necesidad de diuréticos</i> .....	34
<i>Cambios del Hematocrito durante y al final del tratamiento</i> .....	38
<i>Respuestas agudas a la administración de diferentes fluidos</i> .....	40
<i>Representación gráfica de los Resultados</i> .....	44
<i>Escala de precios comparativos para los distintos expansores</i> .....	45
<b>DISCUSION.....</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>48</b>
<b>CONFLICTOS DE INTERESES.....</b>	<b>48</b>
<b>AUTORIA .....</b>	<b>48</b>
<b>FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....</b>	<b>48</b>
<i>PARA CITAR ESTE DOCUMENTO</i> .....	48

## RESUMEN

La necesidad de realizar esta revisión fue la observación de que la mayoría de los criterios utilizados tanto para el diagnóstico de severidad del shock por dengue como para el tratamiento provienen de material extrapolado de manejo de otras causas de shock y muchas veces de información empírica, sin una sólida base científica que la respalde. El uso de sustancias coloides, postuladas para la reposición de volumen intravascular, proviene de ciertas justificaciones de tipo fisiopatológico, tales como la mayor permanencia en la circulación y la necesidad de menor volumen de fluido a administrar, aunque sin evidencia científica concluyente. Es así que el propósito de la revisión fue evaluar si existían diferencias en la eficacia de los distintos tipos de soluciones indicadas para la reposición de volumen en el tratamiento del shock por dengue hemorrágico. Para ello, se utilizaron varios indicadores, tales como la mortalidad institucional, la recurrencia del shock, el tiempo de recuperación de las variables hemodinámicas, la necesidad de rescate con fluido terapia adicional, así como diversas reacciones adversas posibles (hemorragia, sobrecarga hídrica, reacciones alérgicas) e intervenciones tales como transfusión de sangre y diuréticos. A su vez, se analizó el tipo de fluido utilizado comparando la efectividad de ellos en el total de la muestra y en subgrupos de shock moderado o severo. Se evaluó la efectividad de soluciones coloides (dextrán, gelatina y almidón) y se la comparó con soluciones cristaloides (ringer lactato y solución salina normal). La evolución de los pacientes fue medida a través de la información clínica y de laboratorio destacando la presión del pulso o diferencial, presión sistólica, diastólica, el pulso, los síntomas de shock, así como las medidas seriadas del hematocrito, plaquetas y pruebas de coagulación. Otro aspecto observado fue la cantidad de fluido administrado.

Se incluyeron 3 estudios clínicos randomizados controlados, doble ciego, con buena metodología que incluyeron 792 pacientes <15 años de edad con diagnóstico de dengue hemorrágico febril y shock. Fueron excluidos 11 estudios debido a deficiencias metodológicas, a diferencias en los objetivos o en los cuadros clínicos tratados. En esta revisión se halló alguna ventaja en uso de la solución coloide en relación con la cristaloides en lo referido al menor tiempo de recuperación en los casos de shock severo pero no hubo diferencias en el caso de shock moderado. Es limitante de este resultado, el escaso número de cuadros de shock severos analizados. Por otro lado, no se hallaron otros beneficios ni complicaciones entre los grupos tratados coloides o cristaloides, salvo la mayor incidencia de reacciones alérgicas en los tratados con coloides.

Es notorio que son necesarios nuevos estudios con adecuado tamaño muestral y buena metodología para responder con solvencia a las preguntas formuladas, a fin de respaldar las actividades de los trabajadores de la salud y beneficiar a la comunidad.

## EXPLICACION PARA CONSUMIDORES

El dengue es una infección producida por un virus que lo trasmite un mosquito llamado *Aedes aegypti*. Los síntomas clásicos son fiebre, con poca o ninguna manifestación respiratoria, acompañada de cefalea, exantema (manchas en la piel), dolores musculares muy marcados (por eso se lo llama fiebre quebrantahuesos).

Las formas clínicas pueden ser leves a muy graves, tal como en el caso del dengue hemorrágico. En éste, se producen alteraciones en la coagulación con presencia de hemorragias y pérdida de líquidos del organismo y pueden llevar al paciente a lo que se conoce como estado de shock por dengue. En el tratamiento de esta situación extrema, se reponen los líquidos perdidos, mediante la infusión por vía endovenosa de distintas soluciones, denominadas coloides o cristaloides.

El objetivo de este estudio fue evaluar si las soluciones coloides eran más eficaces que las cristaloides para recuperar al paciente del estado de shock.

La conclusión de la presente revisión es que todas las soluciones utilizadas son igualmente útiles en el manejo de sostén de esta enfermedad, no destacándose claramente alguna de ellas.

La prevención de esta infección evitando la presencia del mosquito, es el pilar fundamental en el manejo de la misma.

## FUNDAMENTOS Y JUSTIFICACION

El dengue es conocido desde el siglo XVIII en América y produjo extensas epidemias en el siglo XIX en América Latina, Caribe y la costa sudeste de Estados Unidos, constituyéndose en un problema mundial en el Siglo XX. Es una enfermedad viral, transmitida por los mosquitos, siendo los más importantes el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*, que se pueden controlar por medios físicos y sin necesidad de usar excesivamente sustancias químicas. Predomina en zonas tropicales y subtropicales y es más frecuente en áreas urbanas. Las pautas de acción para su prevención y control, están dirigidas principalmente al saneamiento de los domicilios. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS) (OPS/OMS 1995) promueven recomendaciones para tal fin. Halstead (Halstead 2006) considera que las poblaciones del sudeste asiático y la región tropical de América son similares en al tipo de dengue que predominan en ambas regiones, pero en Asia el dengue hemorrágico febril (DHF), predomina en niños, mientras que en América en adultos.

## PREVALENCIA

En el mundo, más de 2.500 millones de personas viven en zonas de riesgo de dengue y más de 100 países han reportado la enfermedad. La Región de las Américas ha sido de las más afectadas por el dengue y en su forma más grave, el dengue hemorrágico (Guzmán, 2002). En los últimos 25 años, en dicha región, el dengue es endémico en casi todos los países y los episodios aparecen cada 3 o 5 años. En general, en los últimos episodios se han incrementado el número de casos observados.

Entre los años 2001 y 2006, expertos de la OPS (OPS, 2007) señalaron que en ese período (6 años) hubo casi 3,5 millones de casos (promedio, 580.000 por año) y 982 muertes. Los casos estimados de Dengue Hemorrágico Febril (DHF), con o sin shock, fueron 85.000 (2,5%) con una letalidad de 1,2%, aunque en Recife y otras regiones del nordeste de Brasil, la letalidad alcanzó al 5,4% (Cordeiro, 2007).

En la Región de las Américas, en el año 2007, de acuerdo con información de la Pan American Health Organization (PAHO, 2008), los casos de dengue clínico, fueron 900.000 y hubo 2,9% de DHF (N=26.413), con una letalidad de 1,2% (N=317), mientras que en el año 2008 (PAHO, 2009) hubieron 910.000 casos de dengue clínico y 2,8% de DHF (N=25.696), con la misma letalidad que el año anterior, 1,2% (N=306).

En el año 2009 (PAHO, 2009) se informa que en los primeros meses del año (último dato recolectado el 13 de mayo), se registraron en la Región de las Américas, 301.000 casos de dengue clínico, habiendo sido confirmados por laboratorio, el 6,6%. Si bien hubo menos DHF, 1,6% (N=4755), se incrementó la letalidad que pasó a 2,1% (N=99) o sea un incremento del 75% en relación con los años anteriores.

La misma fuente (PAHO, 2009), informa que en Argentina, se registraron 25.989 casos probables ocurridos en las primeras 25 semanas del 2009 (último dato 25 de junio), con sintomatología clínica compatible y 744 (2%) fueron confirmados por laboratorio. Hubo 6 casos de DHF y 5 muertes. El serotipo identificado fue el DEN 1.

## **PREVENCIÓN**

La prevención es la mejor medida para reducir los casos de dengue y sus potenciales complicaciones. El control de los criaderos de mosquitos, la vigilancia de los síndromes febriles y el aislamiento entomológico de los pacientes sospechosos (viajeros a zonas endémicas o que viven en la zona), son medidas consideradas efectivas. Estudios realizados en México por Espinoza-Gómez y colaboradores (Espinoza-Gómez, 2002), observaron que las campañas educativas masivas destinadas al control y prevención, dan mejores resultados que el uso de insecticidas.

Dado que existen 4 serotipos de dengue (DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4), la recurrencia es posible. La vacuna atenuada frente al serotipo DEN4, según estudios de Durbin (Durbin, 2005), es efectiva, pero en el 50% de los casos hay rash cutáneo y en el 20%, se produce una moderada neutropenia. El mismo autor (Durbin, 2006) estudia los efectos de la vacuna con virus atenuado a DEN1 y considera que la misma es promisorio, ya que es segura, potente y responde con formación de anticuerpos de larga duración. Ambas vacunas atenuadas frente a los serotipos DEN4 y DEN1 son candidatas a integrar la vacuna tetravalente.

## **CLÍNICA**

Las manifestaciones clínicas del dengue clásico febril son inespecíficas y se confunden con cualquier otra enfermedad febril (fiebre, cefaleas, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos) e incluso personas portadoras de la enfermedad pueden ser asintomáticas y transformarse en una fuente de difusión desconocida del virus (Shirtcliffe, 1998). No obstante, el hecho de haber viajado o pertenecer a una zona endémica o haber estado en contacto con persona o personas enfermas, la hacen

sospechosa. Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC, 2007), la sintomatología aguda tiene su pico alrededor de la primera semana, pero la debilidad, anorexia y astenia pueden persistir por varias semanas.

El Dengue Hemorrágico Febril (DHF) puede comenzar con un pequeño sangrado en las encías, petequias, micro-hematuria pero a veces se acompaña de hemorragias importantes, ya sean digestivas (hematemesis o melenas) o en otros órganos. La prueba del lazo es útil para el diagnóstico temprano del DHF, así como la detección de trombocitopenia, que se produce por activación de los sistemas de coagulación y por efecto del daño del endotelio vascular. También lo son la hemoconcentración, que se produce por la pérdida de plasma del compartimiento intravascular. Esta última no se observa en caso de hemorragia profusa.

Si el cuadro no es tratado en forma efectiva, la aparición de dolor abdominal severo, marcados cambios de temperatura (hipo o hipertermia), cambios en el status mental (irritabilidad u obnubilación) y signos tempranos de shock, piel fría, pulso débil y taquicárdico e hipotensión arterial, indican la instalación del síndrome de shock (DSS), que si no se trata adecuadamente puede llevar a la falla multiorgánica y la muerte (CDC, 2007). La mortalidad puede llegar al 5% en los menores de 15 años (Noisakran, 2008). Bien tratado, el cuadro remite entre 24 y 48 horas y puede esperarse la recuperación total del paciente (Caballero Hornos, 2006).

### **FISIOPATOLOGIA del DENGUE HEMORRAGICO y el SHOCK**

El riesgo del dengue de generar complicaciones (DHF o DSS) se han tratado de explicar con 2 diferentes hipótesis. La hipótesis de Rosen (Barnes, 1974) la explica por un cambio en la virulencia de las cepas del dengue por mutaciones o inestabilidad genética de los virus del dengue que hayan propiciado una cepa hemorrágica o cambios en la cadena de transmisión que conduzcan a un aumento de patogenicidad al hombre. Otra posibilidad son cambios en la población de mosquitos que incrementen la selección de las cepas más virulentas por parte de un nuevo vector, el *Aedes aegypti* que ha reemplazado al *Aedes albopictus* después de la década del 60, debido posiblemente al incremento de la urbanización y de los sistemas de transporte (Rosen, 1996).

La hipótesis de Halstead (Halstead, 1989) considera que el dengue hemorrágico y el shock aparecen en una segunda infección. En la primera, los epitomes (determinante

antigénico de la envoltura proteica de los anticuerpos) son capaces de generar anticuerpos (AC) homólogos y heterólogos neutralizantes. Las personas reinfectadas con el mismo virus, mantienen inmunidad de larga duración, pero la inmunidad heteróloga es de corta duración. Cuando los AC heterólogos neutralizantes existen, aunque sea en pequeña cantidad, pueden reducir la severidad del cuadro, pero la falta de ellos está relacionada con un incremento de la severidad. En estos casos, se forman complejos virus-anticuerpos y el virus es fagocitado por los macrófagos tisulares, llevados a las células mononucleares, en donde el virus se replica rápidamente e incrementan la posibilidad de hemorragia y shock (Guzmán, 2007). Esta situación de riesgo es mayor en los niños que en los adultos y se manifiesta en general en una infección secundaria. Se ha observado, que a pesar de que las madres tuvieran inmunidad se pueden hallar lactantes con infección primaria.

Por otro lado, se produce una respuesta inmunocelular donde hay activación masiva de células T linfocitarias, capaces de incrementar la permeabilidad capilar debido a la liberación de citoquinas y mediadores químicos, producto de la lisis de las células infectadas. A su vez, el factor de necrosis tumoral (FNT alfa) y la liberación de interleukina 2, 6, 8 y 1 beta, pueden actuar alterando las células endoteliales e incrementando la permeabilidad vascular (Leona, 2007), existiendo a su vez, un aumento del consumo de plaquetas. Las consecuencias son una vasculopatía, trombocitopenia, disfunción plaquetaria y deficiencia del complejo protrombina.

El punto álgido es desarrollar vacunas y nuevas terapéuticas moleculares que impidan la replicación viral en las células infectadas o contrarrestar los efectos de determinados mediadores inflamatorios

## **DIAGNOSTICO**

Dentro de los estudios de laboratorio, el aislamiento del virus ,la reacción polimerasa en cadena (PCR) han sido usados para la confirmación del dengue y sus serotipos (Limkittikul, 2005) junto con los métodos serológicos. El antígeno viral se ha detectado en las células Kuffer, macrófagos alveolares, monocitos, etc). El virus ha sido aislado también en el cerebro, ganglios linfáticos, hígado, bazo y riñones. También han sido señaladas como huéspedes potenciales las células efectoras inmunes (monocitos y linfocitos T) y no inmunes (células endoteliales, neuronas y hepatocitos).

### **Caso confirmado de dengue**

Es definido como todo caso con aislamiento y/o serología positiva para Dengue realizado por el laboratorio de referencia. Dentro de los estudios de laboratorio el aislamiento del virus por cultivo o por la reacción de polimerasa en cadena (PCR) han sido usados para la confirmación del dengue y sus serotipos (Limkittikul, 2005).

### **Procedimiento del diagnóstico:**

**Si la consulta se produce antes del 5° día de la enfermedad** (contando desde la aparición de la fiebre) se debe solicitar pruebas de detección viral como cultivo o PCR.

**Si la consulta se realiza a partir del 5° día** (máximo 60 días), se deben solicitar pruebas serológicas como IgM anti Dengue

Pueden existir reacciones cruzadas con otros flavivirus, por lo que una IgM y/o PCR positivas, deben acompañarse de los aspectos clínicos y epidemiológicos para ser consideradas casos de dengue (Seijo, 2001)

### **TRATAMIENTO**

El tratamiento del Dengue Clásico Febril (97-98% de los casos) es sólo sintomático y está recomendada la prescripción de acetaminofen (CDC, 2007), ya que la aspirina y la medicación antiinflamatoria no esteroidea están contraindicadas pues podrían agravar la tendencia hemorrágica asociada al dengue. Es necesaria una estricta vigilancia de los casos sospechosos con el fin de detectar complicaciones, incluyendo la hemorragia y el shock.

En caso de Dengue Hemorrágico, los cuidados y controles deben ser continuos y su tratamiento inmediato debido a la morbimortalidad que presentan, especialmente cuando la hemorragia se acompaña de shock. Es fundamental el manejo efectivo de los fluidos endovenosos (coloides, cristaloides) como terapia inicial de reemplazo y para ello es imprescindible el diagnóstico temprano.

Si se observa el síndrome de shock, el tratamiento en las primeras horas es crítico y puede ser determinante del pronóstico. Los fluidos endovenosos, la dosis, la velocidad de administración (evitando la sobrecarga) e incluso la medicación de sostén cardio-respiratoria, deben ser estrictamente monitoreados en unidades de cuidado intensivo con estructura y equipamiento adecuado y personal capacitado. La mortalidad del

shock puede llegar al 10%, pero con terapia adecuada puede reducirse a menos del 1% (CDC, 2007).

Para el control de la evolución, entre los estudios de laboratorio, el hematocrito y el recuento de plaquetas son indispensables en el manejo de estos pacientes. Si hay extravasación plasmática, el hematocrito se elevará, por lo que sus modificaciones constituyen un método apropiado para evaluar la presencia y evolución de este fenómeno. Las plaquetas suelen disminuir desde la etapa febril y en la etapa crítica puede ocurrir una marcada plaquetopenia, que en general es secundaria a la reacción autoinmune. La recuperación del número de plaquetas indica mejoría clínica del paciente. Por otro lado, el coagulograma, el hepatograma y las pruebas de función renal, son también indicadores útiles de la evolución clínica del paciente

## **CONTROVERSIAS**

El volumen de reemplazo y el tipo de fluido se sugieren o recomiendan empíricamente extrapolando el tratamiento del shock por otras causas, como ser el del shock séptico. La elección del fluido, la medicación inotrópica y el manejo en general de los cuidados podrían ser diferentes (Singhi, 2007) según el grado de severidad del dengue.

La fisiopatología del dengue complicado responde, predominantemente, a una vasculitis inmune con importante extravasación de plasma hacia los tejidos. La reposición mediante la infusión de un fluido para compensar las alteraciones producidas por la extravasación, es relevante para lograr éxito en su tratamiento.

Ciertos factores de riesgo de hemorragia en el dengue (Caballero, 2006) pueden alertar sobre una potencial complicación. Ellos son:

- introducción de un nuevo serotipo (variación genética).
- circulación de varios serotipos.
- infección previa por algún serotipo.
- susceptibilidad innata.
- intensidad de la transmisión.

El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” de la ciudad de la Habana, Cuba, (Guzmán, 2006) propone una serie de iniciativas para el control de la enfermedad y áreas en las cuales se debe investigar en un futuro inmediato. Incluye población humana y animal, aspectos preventivos, investigación biomédica, insectos vectores, vacuna, virus dengue (genética, inmunología, patogenicidad), fiebre hemorrágica del dengue, entre otras.

Por otro lado, éste Área de Evaluación de Tecnología en Salud de la Comisión Nacional Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación Argentina, consideró pertinente evaluar la evidencia que permita establezca recomendaciones para el tratamiento de las formas graves del dengue y sus complicaciones, tales como la hemorragia y el shock, con la finalidad de contribuir a reducir la mortalidad. Las preguntas que nos llevan a plantear esta situación están relacionadas con la necesidad de definir, en base a evidencias científicas sólidas, cuáles son las intervenciones apropiadas y necesarias para tratar el dengue hemorrágico y prevenir la aparición del shock o mejorar el pronóstico del mismo.

Dado los conceptos antedichos y debido a la importancia que para nuestro país ha tomado la enfermedad en la actualidad, hemos llevado a cabo una revisión sistemática de las evidencias. Por ello, enfocándonos en los casos de dengue hemorrágico con shock, revisamos y sintetizamos la evidencia científica con respecto a la eficacia y riesgos de los tipos de fluidos habitualmente utilizados para efectuar la reposición inicial del volumen intravascular.

## **METODOLOGÍA DE LA REVISION OBJETIVOS**

### **Principal**

- Evaluar si las soluciones coloides son más eficientes que las soluciones cristaloides para efectuar la reposición del volumen intravascular en el tratamiento inicial del dengue hemorrágico con o sin shock.

### **Secundarios**

- Evaluar los riesgos asociados a la infusión de los diferentes fluidos
- Determinar el ritmo apropiado de reposición acorde al tipo de fluido
- Investigar cuales son los controles vitales más efectivos para monitorear la etapa de recuperación del cuadro clínico de shock

## **TIPO DE PARTICIPANTES**

Cualquier paciente en tratamiento por dengue hemorrágico.

## INTERVENCIONES

Para este análisis se consideró a cualquier tipo de solución administrada por vía intravenosa indicada para la reposición volumétrica inicial en pacientes con diagnóstico de dengue hemorrágico, con o sin estado de shock.

## MEDIDAS DE RESULTADO

### Principales

1. Muerte dentro de las primeras 24 horas
2. Reparición de presión arterial diferencial insuficiente (es decir, reaparición del shock –reshock-)
3. Necesidad de rescate con dextrán

### Secundarias

1. Recuperación del shock dentro de la primera hora
2. Normalización de los valores del hematocrito
3. Sobrecarga hídrica
4. Necesidad de administración de diuréticos
5. Aparición de nuevas hemorragias
6. Reacciones alérgicas severas
7. Aparición de complicaciones clínicas

## CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

### Criterios de inclusión:

Para calificar los estudios, se utilizarán los criterios propuestos por Jadad (Jadad, 1996). Para resultar seleccionado un estudio debió alcanzar una puntuación >3.

Criterios de la escala:

- ¿El estudio fue descrito como randomizado?
- ¿Se describe el método empleado para generar la secuencia randomizada y fue un método adecuado?
- ¿El estudio se describe como doble ciego?
- ¿Se describe el método de enmascaramiento y fue un método adecuado?
- ¿Existió una descripción de las pérdidas y los retiros?

Puntuación: Si la respuesta es afirmativa, se otorga 1 punto. En su defecto, cero punto. La puntuación máxima puede llegar a 5 puntos.

### **Criterios de exclusión**

- Estudios con puntuación  $\leq 3$ , de la escala de Jadad
- Estudios en los que el método empleado para generar la secuencia randomizada no haya sido confiable (asignación alternada, par-impar, carececa) independientemente de la puntuación total obtenida en la escala de Jadad.
- Estudios con una pérdida de participantes  $>20\%$
- Estudios que no permitan o no presenten los resultados analizados con la estrategia llamada “según intención de tratamiento”

## **ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA**

### **Palabras claves:**

Haemorrhagic  
Fever  
Dengue  
Fluids  
Intravenous  
Shock  
Randomised

### **Fuentes de búsqueda**

Medline  
Cochrane Library  
Lilacs  
Búsqueda libre con el motor de búsqueda Google

## **PROCEDIMIENTOS**

Análisis de los artículos: En primera instancia se revisaron los resúmenes de los artículos recuperados. Si se estimó que cumplían con los criterios de elegibilidad definidos o quedan dudas de ello, se obtuvieron los artículos en texto completo. Dichos documentos fueron analizados en detalle para corroborar si eran elegibles.

Rol de los revisores: Los revisores analizaron los artículos por separado, decidiendo su aceptación o rechazo y, de corresponder, efectuaron la extracción de los datos, con independencia de la opinión de los demás revisores.

Resolución de las discrepancias: Cuando se presentaron discrepancias de opiniones entre los revisores, las mismas fueron resueltas por consenso.

Procedimiento de análisis cualitativo: De cada uno de los artículos seleccionados e incluidos se consignaron los datos que permitieron una apreciación suficiente de las características de los mismos, en base a los siguientes ítems:

Primer autor.

- Año de publicación.
- Tipo de diseño.
- Intervención activa.
- Intervención control.
- Método de asignación randomizada.
- Cantidad de participantes por grupo.
- Método de análisis de resultados.

Los criterios utilizados para calificar a la calidad de las evidencias son los propuestos por el Centre for Evidence Based Medicine, de la Universidad de Oxford, Reino Unido y que exponemos en la siguiente tabla:

### Niveles de Evidencia para Terapéutica

#### Nivel 1

- 1a Revisión Sistemática de ICCAs con homogeneidad
- 1b Una ICCA apropiada y con estrecho intervalo de confianza
- 1c Todos o ninguno (“antes todos morían y ahora no”)

#### Nivel 2

- 2a Revisión Sistemática de Cohortes con homogeneidad
- 2b Una Cohorte apropiada o una ICCA con algunos problemas metodológicos
- 2c Estudios sobre “Resultados”; Estudios ecológicos

#### Nivel 3

- 3a Revisión Sistemática de estudios Caso-Control con homogeneidad
- 3b Un estudio Caso-Control apropiado

#### Nivel 4

- 4 Serie de Casos o estudios Analíticos de con problemas metodológicos

#### Nivel 5

- 5 Opinión de expertos sin evaluación crítica; datos basados en la fisiología

#### Nota aclaratorias:

- Merece una explicación adicional el Nivel 1 c. Se refiere a prácticas en las cuales se dispone de una terapéutica dada para una patología en la cual el desenlace es casi siempre fatal y que desde que se aplica la determinada intervención, los pacientes tienen un curso clínico favorable. Tal situación hace que sea imposible pensar en un ensayo clínico formal para verificar la eficacia del cuidado aludido, por lo que si no se aceptara esta categoría como prueba suficiente, se estaría negando a los pacientes una ayuda de alto valor.
- La palabra “apropiada” hace referencia a un estudio que cumple satisfactoriamente con las pautas metodológicas habitualmente requeridas a ese diseño.
- La palabra “homogeneidad” hace referencia a la uniformidad relativa de los resultados entre los estudios incluidos en la revisión

#### Procedimiento de análisis cuantitativo:

Indicadores del efecto: su estimación se hizo en base al Riesgo Relativo, con sus intervalos de confianza del 95%, mediante un software al efecto (Primo J.

1996). Se evaluó la presencia de heterogeneidad mediante la prueba de  $X^2$ . La síntesis cuantitativa se realizó según el método de efecto aleatorio propuesto por DerSimonian-Laird, que produce resultados más cautelosos (intervalos de confianza más amplios).

## REFERENCIAS

Barnes WJS, Rosen L. Fatal Hemorrhagic Diseases and shock associated with primary dengue infection on a Pacific Island. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23: 495.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4150910?ordinalpos=30&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4150910?ordinalpos=30&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Caballero Hoyos R, Torres López T, Chong Villarreal F, Pineda Lucatero A, et al. Programa Nacional de Vigilancia, Prevención y Control del Dengue. Dengue y Dengue Hemorrágico. Guía práctica para su diagnóstico, manejo y tratamiento. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Coordinación de Vigilancia epidemiológica. México 2006. [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102006000100020](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000100020)

Centers for Diseases Control (CDC) Dengue & DHF. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Information for Health Care Practitioners. Last modified: October 22, 2007.

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/dengue-hcp.htm>

Cordeiro MT, Schatzmayr HG, Nogueira RM, Oliveira VF, Melo WT, Carvalho EF. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40: 605-11.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18200409?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18200409?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Durbin AP, Whitehead SS, McArthur J, Perreault JR, et al. rDEN4sigma30, a live attenuated dengue virus type 4 vaccine candidate, is safe, immunogenic, and highly infectious in healthy adult volunteers. *Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191: 710-18.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688284?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688284?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Durbin AP, McArthur J, Marron JA, Blaney jr JE, et al. The live attenuated dengue serotype 1 vaccine rDEN1Delta30 is safe and highly immunogenic in healthy adult volunteers. *Human vaccines* 2006; 2: 167-73.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012875?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012875?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Espinoza-Gómez F, Hernández-Suarez CM, Coll-Cárdenes R. Educational campaign versus malathion spraying for the control of *Aedes Aegypti* in Colima, México. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2002; 56: 148-52.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14628616?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14628616?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 33-42. Comment: *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 207-8.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11892494?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11892494?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Guzmán MG, García G, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever: research priorities. Rev Panam Salud Pública. 2006; 19: 204-15.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640849?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640849?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Guzmán MG, Alvarez M, Rodriguez-Roche R, Bernardo L, Montes T, Vazquez S, Morier L, Alvarez A, Gould EA, Kouri G, Halstead SB. Neutralizing antibodies after infection with dengue 1 virus. Emerg Infect Dis. 2007; 13: 282-6

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479892?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479892?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock and hemorrhagic cascade. Rev Infect Dis. 1989; 11: Suppl 4: S830-9.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665015?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665015?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? Rev Panam Salud Pública 2006; 20: 407-15.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341332?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341332?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Jadad AR, Moore R, Carroll D, Jenkinson C et al. Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin. Trials 1996; 17: 1-12

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Leong AS, Wong KT, Leong TY, Tan PH, et al. The pathology of dengue hemorrhagic fever. Semin Diagn Pathol. 2007; 24: 227-36.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085063?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085063?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Limkittikul K, Yingsakmongkon S, Jittmittraphap A, Chuananon S, et al. Clinical differences among PCR-proven dengue serotype infections. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36:1432-8.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16610645?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16610645?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Noisakran S, Perng GC. Alternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) in dengue virus infection. Exp Biol Med (Maywood). 2008; 233: 401-8.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367628?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367628?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. 1995, 116 p., ISBN 92 75 31548 5. <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/VBD/arias-dengue.html>

Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue en las Américas: mayor respuesta necesaria. Información de la Región 2001-2006. Octubre 5 2007. <http://new.paho.org/hq/index.php?option>

PAHO. Number of Reported cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of Americas (by country and sub-region), 2007. (Last update: Epidemiological Week/ EW 52, data received 5 march 2008) [http://www.paho.org/English\(AD/DPC/CD/dengue-cases-2007.htm](http://www.paho.org/English(AD/DPC/CD/dengue-cases-2007.htm)

PAHO. Number of Reported cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of Americas (by country and sub-region), 2008. (Last update: Epidemiological Week/ EW 53, data received 27 January 2009). [http://www.paho.org/English\(AD/DPC/CD/dengue-cases-2008.htm](http://www.paho.org/English(AD/DPC/CD/dengue-cases-2008.htm)

PAHO. Number of Reported cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), in the Americas by Country: Figures for 2009 (to week noted by each country). Epidemiological Week/ EW 34 (Updated 24 august 2009).  
[http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=1104&Itemid](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1104&Itemid)

Primo J. Software producido por la Unidad de Digestivo - Hospital de Sagunto, España  
[primo\\_joa@gva.es](mailto:primo_joa@gva.es)

Rosen L. Dengue hemorrhagic fever. Bull Soc Pathol Exot 1996; 89: 91-3; discussion 93-4.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8840030?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8840030?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Seijo A. El dengue como problema de salud pública. Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) Arch Argent Pediatr 2001; 9: 510.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374134?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374134?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Shirtcliffe P, Cameron E, Nicholson KG, Wiselka MJ. Don't forget dengue: Clinical features of dengue fever in returning travellers. J R Coll Physicians Lond. 1998; 32: 235-7. Comment in: J R Coll Physicians Lond 1998; 32: 492.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9670150?ordinalpos=18&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9670150?ordinalpos=18&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Singhi S, Kisoorn N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issue an intensive care unit. J Pediatr (Rio J). 2007; 83 (2Suppl):22-35.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530136?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530136?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

## Estudios excluidos

Los siguientes artículos fueron excluidos porque el objetivo no se correspondía con el de esta revisión:

**Pongpanich B (1973)** Compara el efecto de los corticosteroides (hemosuccinato de hidrocortisona) con placebo o no corticosteroides para el tratamiento del síndrome de shock por dengue en niños.

**Min M (1975)** Compara el efecto de los corticosteroides (hemosuccinato de hidrocortisona) con placebo o no corticosteroides para el tratamiento del síndrome de shock por dengue en niños.

**Sumarmo T (1982)** Compara el efecto de los corticosteroides (hemosuccinato de hidrocortisona) con placebo o no corticosteroides para el tratamiento del síndrome de shock por dengue en niños.

**Funahara Y (1987)** Evalúa la efectividad de la infusión del sulfanato sódico de carbazochrome (AC-17) sobre la pérdida de plasma en caso de dengue hemorrágico febril.

**Tassniyom S (1993)** Su objetivo fue evaluar el efecto de una dosis única de corticoide (metil-prednisolona) en el síndrome de shock por dengue en caso de no haber respondido a las terapias de reemplazo.

**Tassniyom S (1997)** Analiza el efecto de sulfanato sódico de carbazochrome (AC-17) para prevenir el aumento de la permeabilidad capilar en caso del dengue hemorrágico febril y en el síndrome de shock por dengue en niños.

**Cam V (2002)** Compara la efectividad del O2 administrado por máscara versus el administrado por CPAP, en niños con dengue hemorrágico febril, grados III y IV que desarrollaron una falla respiratoria.

**Chuansomirit A (2005)** Evalúa la eficacia y seguridad del recombinante factor VII activado en niños con grado II y III de dengue hemorrágico febril que requieren componentes de la sangre debido a hemorragia.

Los siguientes artículos fueron excluidos por otras razones, a saber:

**Cifra HL (2003)** Compara la efectividad de un coloide (hidroxietil almidón) con el Ringer Lactato en el tratamiento del síndrome de shock del dengue en niños. Su exclusión se debe a que se desconoce el método para generar la secuencia

randomizada, no se describe como doble ciego y no se describe el método de enmascaramiento. Puntaje de Jadad = 2.

**Upadhyay M (2005)** Estudia el efecto de los coloides y cristaloides endovenosos para restaurar el volumen circulatorio en niños con shock séptico. El 18% de los participantes tuvieron el diagnóstico de dengue y shock, pero no describe resultados sobre ese subgrupo.

**Kalayanarooj S (2008)** Analiza 2 soluciones coloides en el manejo del dengue hemorrágico febril con importante pérdida de plasma y el impacto sobre la función renal, la hemostasis y otras complicaciones. Su exclusión se debe a que se desconoce el método para generar la secuencia randomizada, no se describe como doble ciego y no se describe el método de enmascaramiento. Puntaje de Jadad = 2.

### Referencias de los estudios excluidos

Cam V, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, Tien NM, Tuan HM, Heegaard ED. Pandomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. Cochrane BVS. Journal of tropical pediatrics. 2002; 48: 335-9.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521274?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521274?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Chuansumrit A, Wangruangsatid S, Lektrakul Y, Chua MN, Zeta Capeding MR, Bech OM; dengue Study Group. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo- controlled study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005; 16: 549-55.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269927?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269927?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Cifra HL, Velasco JNJ. A comparative study of the efficacy of 6% Haes-Steril and Ringer's Lactate in the management of dengue shock syndrome 555. Cochrane BVS. Critical Care vs Shock. 2003; 6: 95-100.

<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=dengue%20and%20syndrome%20and%20hemorrhagic%20and%20shock&lang=es>

Funahara Y, Sumarmo, Shirahata A, Harun SR, Setiabudy-Dharma R, Nathin MA, Karjomanggolo TW, Tamaela LA. Protection against marked plasma leakage in dengue haemorrhagic fever by infusion of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17). The Southeast Asian journal of topical medicine and public health 1987; 18: 356-61.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2963380?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2963380?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Kalayanarooj S. Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients. J Med Assoc Thai. 2008; 91 Suppl 3: 97-103.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19253503?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19253503?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Min M, U T, Aye M, Shwe TN, Swe T. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1975; 6: 573-9.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/131976?ordinalpos=16&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/131976?ordinalpos=16&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD003488.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856011?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856011?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Pongpanich B, Bhanchet P, Phanichyakarn P, Valysevi A. Studies on dengue hemorrhagic fever: An evaluation of steroids as a treatment. Journal of Medical Association of Thailand 1973; 56: 6-14.

Sumarmo, Talogo W, Asrin A, Isnuhandojo B, Sahudi A. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. Pediatrics 1982; 69: 45-9  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054760?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054760?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, Rojanasuphot S. Failure of high dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo controlled, double blind study. Pediatrics 1993; 92: 111-5.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8516054?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8516054?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Tassniyom S, Vasanawathana S, Dhiensiri T, Nisalak A, Chirawatkul A. Failure of carbazochrome sodium sulfonate (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: a randomized controlled trial. J Pediatr 1997; 131: 525-28.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386652?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386652?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. Indian Pediatr 2005; 42: 223-31. Comment in: Indian Pediatr. 2005; 42: 844-5; author reply 845-46.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817970?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817970?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

## Estudios incluidos

Los 3 estudios incluidos cumplían los 5 criterios propuestos por Jadad (Jadad, 1996) para calificar los estudios. Para calificar el nivel de calidad de las evidencias se aplicaron los criterios propuestos por el “Centre for Evidence Based Medicine” de la Universidad de Oxford, Reino Unido.

En total, los artículos incluidos reportan los resultados obtenidos sobre un total de 792 niños <15 años de edad con diagnóstico de dengue hemorrágico febril y shock (DSS).

En todos ellos iniciaron el tratamiento de reposición de volumen con coloides o cristaloides administrados por vía endovenosa.

Uno de ellos (Dung 1999) fue realizado en el Centro de Enfermedades Tropicales de la ciudad de Ho Chi Minh, Vietnam, reclutando pacientes entre julio a noviembre de 1995.

Un segundo estudio (Ngo 2001) fue realizado en el Dong Nai Paediatric Hospital, Vietnam, desde septiembre de 1996 a igual mes de 1997.

El tercer estudio (Wills 2005) fue realizado en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Hospital de Enfermedades Tropicales de la ciudad de Ho Chi Minh, Vietnam. El reclutamiento se efectuó desde agosto de 1999 a marzo de 2004.

En las siguientes tablas se sintetizan las características de dichos estudios. En ellas se explicita el objetivo de cada uno, las intervenciones aplicadas, los participantes incluidos, el método de asignación y enmascaramiento, los resultados obtenidos y el nivel de evidencia.

### Características de los estudios incluidos

ESTUDIO	DUNG NM 1999
OBJETIVO	Comparar la respuesta terapéutica de 4 soluciones intravenosas en el tratamiento de niños con DSS. Las 4 soluciones estudiadas fueron el dextrán 70, gela fundin (degradado de la gelatina), Ringer lactato y solución salina normal.
METODO	Estudio randomizado doble ciego. El procedimiento de la randomización al azar comprende la apertura de sobres opacos numerados para obtener un número de paquete de tratamiento. Los sobres fueron randomizados en paquetes (bloques) de 10 y trasladados a la sala de suministro. Cada paquete contenía un frasco de 500 ml del fluido a estudiar y estaba cubierto con cinta aislante negra, para asegurarse de que médicos ni enfermeras conocieran el fluido que iban a administrar. Los paquetes eran idénticos, excepto por el número que figuraba en cada uno de ellos.
PARTICIPANTES	Fueron incluidos 50 niños entre 5 y 10 años de edad que tenían DSS y no habían recibido tratamiento durante su enfermedad. El diagnóstico clínico de DHF fue realizado en la estación epidémica en Vietnam en base a: a) historia de cuadro febril b) fenómenos hemorrágicos incluido el test del lazo c) elevado hematocrito (pérdida de plasma a hacia los tejidos) d) exclusión de otras alternativas diagnósticas por criterios clínicos y de laboratorio.

INTERVENCION	El DSS fue definido, en caso que la presión del pulso (presión diferencial) era <20 mmHg o no se pudiera medir y/o con signos de insuficiencia circulatoria, tales como extremidades frías y pulso débil, rápido y con dificultad de ser apreciado. Los pacientes fueron asignados randomizadamente a recibir alguno de los 4 fluidos en estudio: - El fluido se administró a 20 ml/Kg durante la primera hora y 10 ml/Kg durante la segunda hora. Los signos vitales fueron controlados cada 30 minutos hasta la estabilización hemodinámica y luego cada 4 horas. El gasto cardíaco fue medido por ecografía Doppler. Los valores de hematocrito se analizaron al comienzo, a las 2 horas de haber comenzado la infusión y al alta, lo mismo que el recuento de plaquetas, glóbulos blancos y reticulocitos. Cada medida fue realizada por duplicado para controlarla. Si la respuesta no fue satisfactoria, el médico podía cambiar de fluido. El dengue se detectó por inmunocromatografía (anticuerpos del dengue IgG e IgM). Después de las 2 horas de infusión, el estudio se daba por concluido.
RESULTADOS	<u>Primarios:</u> a) Mejoría del shock o sea lograr una presión diferencial > 20 mmHg; b) Mejoría clínica; c) Duración y cantidad de recurrencias. <u>Secundarios:</u> a) Gasto cardíaco; b) Hematocrito; c) necesidad de fluidos adicionales para la reanimación. Los resultados fueron comparados entre cada uno de los 4 subgrupos del estudio. Los 50 niños fueron asignados de la siguiente manera: 12 recibieron Dextrán 70, 13 Gelafundin (coloides) (total con coloides: 50), 12 recibieron Solución Salina y 13 Ringer Lactato (total con cristaloides: 50).
ASIGNACION OCULTAMIENTO	Adecuada
NIVEL de EVIDENCIA	1 b

ESTUDIO	<b>NGO NT, 2001</b>
OBJETIVO	Comparar la eficacia del tratamiento de 4 diferentes regimenes de fluidos en el inicio del manejo de niños con DSS. Las 4 soluciones estudiadas fueron el dextrán 70, gelafundin (gelatina 3%), Ringer lactato y solución salina normal.
METODO	Estudio randomizado doble ciego. La asignación fue determinada con el uso de números aleatorios generados por computadora. Para asegurar el ocultamiento previo a la asignación aleatoria, se elaboraron paquetes con 3 botellas de 500 ml de fluido, sellado dentro de contenedores de cartón preparados e identificados con un número. Los sobres sellados, contenían la identidad de los fluidos y se adjuntaban al estudio archivado para cada niño por la eventualidad de necesitarlos en caso de emergencia. La serie de números aleatorios generada por la computadora y la preparación de los paquetes de tratamiento, fueron realizados por investigadores independientes no involucrados en los cuidados clínicos.
PARTICIPANTES	Un total de 230 niños entre 1 y 15 años de edad, que ingresaron al hospital con diagnóstico DHF, 171 con shock moderado (grado III), 51 con shock severo y 8 con severísimo cuadro (grado IV). A estos últimos, que tuvieron necesidad de transfusiones y desórdenes crónicos, los

	excluyeron del estudio general. Del total, en 205 casos (89%) el dengue fue confirmado serológicamente y otros 10 tenían signos sugestivos de dengue pero sin niveles de IgM adecuados. En los 15 restantes no pudieron realizarse los análisis de laboratorio.
INTERVENCION	Los niños con grado III de shock, recibieron fluidos a razón de 20 ml/Kg durante de la primera hora, mientras que los grados IV, 20 ml/Kg por más de 15 minutos seguido por un bolo de 20 ml/Kg después de la primera hora. Luego de este manejo durante la primera hora, a todos los pacientes se les administró Ringer lactato, basado en recomendación de la OMS (1997). Si no mejoraba la presión sanguínea y se mantenía la falla hemodinámica, se administraban bolos de dextrán 70 y si había sobrecarga hídrica, se le administraba furosemida. Si se detectaba dificultad respiratoria se solicitaba Rx de tórax. El pulso, la presión arterial y la frecuencia respiratoria se monitoreaban cada 15 minutos durante la primera hora, cada 30 minutos la segunda hora y en forma horaria durante las primeras 24 horas. El hematocrito fue realizado a la 1, 2, 6 y 12 horas desde el enrolamiento y luego, según necesidad. El tipo de fluido, volumen y frecuencia de la administración de todos los fluidos fue estrictamente registrado, así como el volumen urinario. El diagnóstico de dengue fue serológicamente confirmado por el uso convencional de ELISA.
RESULTADOS	<u>Primarios:</u> a) Recuperación de la presión diferencial (del pulso) dentro de la primera hora; b) Tiempo de recuperación de la presión del pulso; c) Tiempo del primer episodio de recurrencia del shock luego de haberse recuperado en primera instancia. <u>Secundarios:</u> a) Reducción del hematocrito; b) Reducción de la frecuencia cardíaca; c) Volumen total de fluidos administrados; d) Necesidad de rescate con dextrán dentro de la primera hora; e) Volumen de dextrán después de la primera hora; f) Requerimiento de furosemida. Las comparaciones se realizaron entre los 4 grupos de estudio. De los 222 niños con shock moderado o severo, 111 recibieron coloides (55 dextrán y 56 almidón) y 111 recibieron cristaloides (56 solución salina normal y 55 Ringer lactato). De los 8 niños con shock muy severo, 3 iniciaron su terapia con coloides y 5 con cristaloides.
ASIGNACION OCULTAMIENTO	Adecuada
NIVEL de EVIDENCIA	1 b

ESTUDIO	<b>WILLS BA 2005</b> (Vietnam) (RCT)
OBJETIVO	Comparar la efectividad de 3 fluidos para iniciar la reanimación de niños vietnamitas con DSS.
METODO	Estudio randomizado doble ciego realizado en 1 centro de Vietnam sin facilidades para ventilación mecánica y sin posibilidad de monitoreo invasivo. La randomización fue realizada con sobres opacos y sólo contenían el número de un paquete de tratamiento. Los sobres habían sido randomizados en bloques de 10. Cada paquete de tratamiento consistía en 3 frascos de 500 ml de alguno de los fluidos en estudio. Cada frasco estaba recubierto por una cinta aislante negra opaca para

	asegurar que ni médicos ni enfermeras conocieran el fluido que administraban. Todos los paquetes parecían idénticos excepto por el número marcado por fuera. En el sobre sellado contenía la identidad del fluido de estudio y se adjuntaba a la historia clínica del niño.
PARTICIPANTES	Se incluyeron 512 niños entre 2 y 15 años, admitidos con diagnóstico de DSS. De ellos, 383 (75%) presentaban shock moderado (presión del pulso >10 y <20 mmHg) y 129 (25%), severo (presión del pulso <10 mmHg), calificados según los criterios de la OMS.
INTERVENCION	El grupo con shock moderado recibió, Ringer lactato, o dextrán 70 al 6% o hidroxietil almidón (HES) al 6%. El grupo con shock severo recibió siempre algún coloide: dextrán 70 al 6% o HES al 6%, y no cristaloides, debido a que se presumía que requerirían una gran cantidad de líquido para alcanzar la estabilización hemodinámica y no les administraban cristaloides por la probabilidad de sobrecarga hídrica. Durante la primera hora, el fluido asignado se administró a razón de 15 ml/kg y en la segunda hora, a 10 ml/kg. Los controles clínicos (pulso, presión sanguínea y perfusión periférica) fueron monitoreados cada hora hasta la estabilización y por un mínimo de 24 horas, luego cada 4 horas hasta el alta. Los controles de laboratorio incluyeron el diagnóstico de dengue, el hematocrito basal, a las 2, 6 y 24 horas desde el comienzo de la fluidoterapia. Se realizaban estudios de coagulación y ultrasonido de tórax y abdomen para medir las efusiones pleurales y la severidad de la ascitis. Los pacientes que no respondían a la fluidoterapia recibieron de 5 a 10ml/kg de coloide de rescate (usualmente dextrán), para mejorar el status cardiovascular.
RESULTADOS	<u>Primarios:</u> Necesidad de rescate con coloides en cualquier momento del estudio. <u>Secundarios:</u> a) Tiempo para alcanzar la estabilidad cardiovascular. b) volumen de coloides de rescate y total de fluidos necesarios c) patrones de cambios en el hematocrito d) número de días de hospitalización e) factores adversos como ser la hemorragia clínica, evidencia de coagulopatía por laboratorio, severidad de la pérdida de plasma por exceso de permeabilidad capilar (estimada por la clínica y la ecografía), requerimientos de diuréticos e incidencia de reacciones alérgicas severas. Se incorporaron 383 niños con shock moderado, y de ellos 255 recibieron coloide (126 dextrán y 129 almidón) y 128 Ringer lactato. De los 129 niños con shock severo, 67 fueron asignados a dextrán y 62 a almidón.
ASIGNACION OCULTAMIENTO	Adecuada
NIVEL de EVIDENCIA	1 b

## SINTESIS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

Grado de shock	Coloides		Cristaloides		Total
	Dextrán	Almidón * Gelatina **	Solución Salina Nor.	Ringer lactato	
<b>Dung</b>					
Moderado	12	13	12	13	50
<b>Ngo ***</b>					
Moderado	55	56	56	55	171
severo	21		30		51
Muy severo	3		5		8
<b>Wills</b>					
Moderado	126	129	-	128	383
Severo	67	62	-	-	129

Shock Moderado: *Presión del pulso entre 10 mmHg y <20 mmHg a la admisión*

Shock Severo: *Presión del pulso <10 mmHg a la admisión.*

\* Almidón – Sólo usado por Wills (Hidroxietil Almidón – HES).

\*\* Gelatina – Usadas por Dung (Gelafundin) y Ngo (Gelatina 3%).

\*\*\* No hay información sobre cual tipo de coloide o cristaloides administró Ngo en el shock severo (N = 51) ni en los 8 casos de shock complicado (muy severo).

### Referencias de los estudios incluidos

Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, Diet TV, Bethell DB, Kneen R, Hien TT, White NJ, Farrar JJ. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. Clin Infect Dis 1999; 29: 787-94. Comment in: Clin Infect Dis 1999; 29: 795-6.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589889?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589889?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chut VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. Acute management of dengue shock syndrome: a Randomised double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin Infect Dis. 2001; 32: 204-13. Epub 2001 Jan 15.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170909?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170909?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Nguyen TH, Nguyen VC, Stepniewska, White NJ, Farrar JJ. Comparison of three fluid solution for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med 2005; 353: 877-89.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135832?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135832?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

## FLUIDOS UTILIZADOS

### **Solución Salina Fisiológica (Suero Fisiológico)**

Solución Cristaloides: Cada 100 cc de solución contiene: Cloruro de Sodio (ClNa) 0,9g; agua 100 CC. Proporcional 154 mEq/L de Sodio y 154 mEq/L de Cloro. Composición similar al líquido extracelular. Solución isotónica. Osmolaridad 290 mOsmol/L.

### **Solución Ringer Lactato**

Solución Cristaloides: Cada 100 cc de solución contiene: Cloruro de Sodio (ClNa) 0,6g; Cloruro de Potasio (ClK) 0,03g; Cloruro de Calcio (Cl<sub>2</sub>Ca) 0,02 g; Lactato de Sodio 0,31g. Proporciona en mEq/l: Sodio 141, Potasio 4,5, Calcio 7, Cloruro 113,5, Lactato 39. Osmolaridad 273 mOsmol/L.

### **Dextrán**

Solución coloidal: Dextrán 70 al 6% en Cloruro de Sodio al 0,9% o al 6% en dextrosa al 5%. Presión coloidal osmótica 58 mmHg. Vida media en plasma 12 horas. Dextrán 60 al 3% en Cloruro de Sodio al 0,9%.

### **Hetaalmidón**

Solución coloidal artificial: Al 6% en solución fisiológica. Sodio 154 mEq/L, Cloruro 154 mEq/L, Osmolaridad 310 mOsmol/L.

### **Hidroxietil almidón (HEA)**

Solución coloidal artificial: cada 100 cc. 10g HEA en 0,9g Solución fisiológica – Dosis recomendada 20 mg/Kg día.

### **Gelafundín 4**

Solución coloidal: es una gelatina succinilada con inyectable que contiene: gelatina succinilada 4 g en 100 cc. Osmolaridad 274 mOsm/L. Meq/L; Sodio 145, Potasio 5,1, Calcio 12,5, Cloruro 145, Osmolaridad 301 mOsmol/L. Dosis 10cc/Kg dosis.

## RESULTADOS – Efectos de las Intervenciones

**Mortalidad** *Se refiere a mortalidad durante la estadía institucional por tratamiento*

### Dung

No reporta muertes entre los 50 niños tratados por DSS.

### Ngo

Incluye 230 niños con shock (grados III o IV) y no reporta muertes. Los 8 niños que se presentaron con shock severo y gran deterioro, hemorragias importantes y necesidad de transfusiones de sangre, fueron excluidos del estudio.

### Wills

Reporta 1 muerte en 512 niños, lo que representa una incidencia de 0,2%. Se trató de un paciente que recibía almidón y que presentaba shock profundo y profusas hemorragias. Como estaba definido en este estudio, todos los casos con shock severo fueron tratados con coloides.

### Resumiendo:

No se registró ninguna muerte entre los pacientes incluidos en las comparaciones entre coloides y cristaloides. En definitiva, en las series estudiadas se registró una muerte sobre 784 pacientes, lo que arroja una incidencia del 0,127% (IC95% 0,006 a 0,82).

**De acuerdo a los datos observados, no es posible relacionar al tipo de fluido utilizado en el tratamiento inicial con la incidencia de muerte**

**Reaparición del Shock (reshock)** – *Se refiere a la reaparición de la presión diferencial insuficiente (<20 mmHg) taquicardia y extremidades frías luego de haber superado, en el post-tratamiento, los 30 mmHg de presión del pulso.*

### Dung

En 50 niños con shock, todos calificados como moderados grado III, 25 recibieron coloides (dextrán o gelafundin) y 25, cristaloides (Ringer lactato o solución salina normal). No hubo recurrencia del shock en ningún caso.

### Ngo

En su estudio, en los casos que se administró coloides, el reshock sucedió en el 28,94% (33/114) y cuando se administró cristaloides, en el 31,03% (36/116). La

probabilidad de presentar reshock no fue diferente entre los grupos (RR = 0,93; IC95% 0,63 a 1,39). En los casos de shock moderado a la admisión (presión del pulso entre 10 y 20 mmHg; N = 171), en los tratados con coloides la reaparición del shock se observó en el 25,6% (23/90) y si se habían usado cristaloides, en el 23,5% (19/81). El riesgo de presentar recurrencia no fue diferente entre los grupos (RR = 1,09; IC95% 0,64 a 1,85). Si al momento de la admisión, el shock era severo o muy severo (presión del pulso <10 mmHg; N = 59), en el grupo al que se le administró coloide, el reshock ocurrió con una frecuencia del 41.61% (10/24), mientras que entre los que se le administró cristaloides, se produjo en el 60,0% (21/35). El riesgo de presentar recurrencia no fue diferente entre los grupos (RR = 0,69; IC95% 0,40 a 1,20).

### Wills

No presenta este punto final

### Meta-análisis

El meta-análisis (Dung, Ngo) muestra que la reaparición del shock en caso de administración inicial de coloides fue del 23,7% (33/139) y en caso de administración de cristaloides, fue del 25,5% (36/141).

Reshock	Coloide	Cristaloide	RR	IC95%
Dung	0 / 25	0 / 25	1,00	0,02 a 48,4
Ngo	33 / 114	36 / 116	0,93	0,63 a 1,39

RR común: 0,93; IC95% 0,63 a 1,38

Heterogeneidad: p=0,97

**No hubo diferencias en el riesgo de reaparición del shock en relación al tipo de fluido indicado (coloide o cristaloides) para iniciar el tratamiento.**

**Necesidad de Rescate con Dextrán** - Se refiere a la necesidad de administrar dextrán, después de la primera hora de fluido terapia por falla hemodinámica durante o después del tratamiento.

**Shock Moderado** - Presión del pulso entre 10 mm y < de 20 mmHg a la admisión.

### Dung

No hubo necesidad de rescate en ninguno de los casos tratados, ya sea que hubieran comenzado con coloides (Dextrán o gelafundin) o con cristaloides (Ringer lactato o Solución Salina normal).

### Ngo

La necesidad de rescate en los grupos que comenzaron el tratamiento con coloides (dextrán o gelatina) o con Cristaloides (Ringer lactato o Solución Salina Normal), fue en 24/90 (26,7%) en caso del grupo que comenzó con coloides y 20/81 (24,7%) para el grupo que inició con cristaloides (RR = 1,08 IC95% 0,65 a 1,80).

### Wills

La necesidad de rescate entre grupos que comenzaron el tratamiento con coloides (dextrán y almidón), fue: con dextrán 31/126 (24,6%) y con almidón 43/129 (33,3%). No hubo diferencias apreciables en la necesidad de rescate en relación con el coloide utilizado al inicio del tratamiento (RR = 0,74; IC95% 0,50 a 1,09). La necesidad de rescate usando Ringer-lactato al inicio del tratamiento ocurrió en 40 de 128 tratados (31,3%)

### Meta-análisis

La síntesis de la evidencia muestra que en los casos de shock moderado, la necesidad de rescate con dextrán se distribuyó de la siguiente manera:

Rescate	Coloide	Cristaloide	RR	IC95%
Dung	0 / 25	0 / 25	1,00	0,02 a 48,4
Ngo	24 / 90	20 / 81	1,08	0,65 a 1,80
Wills	74 / 255	40 / 128	0,87	0,67 a 1,28

RR común: 0,97; IC95% 0,74 a 1,27

Heterogeneidad: p=0,82

**En los casos con shock moderado, la necesidad con rescate con dextrán no guardó relación con el tipo de fluido utilizado al inicio del tratamiento**

**Shock Severo** *Presión del pulso < 10 mm a la admisión.*

**Dung**

En los 50 casos tratados no hubo casos de shock severo.

**Ngo**

De un total de 51 shock severos, en los tratados inicialmente con coloides o cristaloides, presentaron necesidad de rescate: con coloides, 8/21 (38,1%) y con cristaloides, 17/30 (56,7%).

**Wills**

Todos los casos con shock severos fueron tratados al inicio con coloides (N = 129) por lo que no hay grupo de comparación con cristaloides. La necesidad de rescate en los que comenzaron con dextrán fue del 41,8% (28/67) y con almidón, el 37,1% (23/62) (RR 0,89; IC95% 0,58 a 1,36). Se observa que no hubo diferencias en la incidencia de necesidad de rescate en relación al coloide indicado al inicio del tratamiento.

**Meta-análisis**

La síntesis de la evidencia, que solo permite incluir al estudio de Ngo, muestra que en los casos de shock severo, la necesidad de rescate con dextrán se distribuyó de la siguiente manera acorde al fluido indicado inicialmente:

Rescate	Coloide	Cristaloide	RR	IC95%
Ngo	8 / 21	17 / 30	0,67	0,36 a 1,26

**En los casos con shock severo, la necesidad de rescate con dextrán no guardó relación con el tipo de fluido utilizado al inicio del tratamiento**

**Efectividad de las Soluciones Coloides** - *Se refiere a la capacidad para reducir la incidencia de la necesidad de rescate subsecuente o durante al tratamiento comparando dextrán con otras soluciones coloides ya sea hidroxietil almidón o gelafundín o gelatina fluida.*

**Dung**

En los 25 niños asignados a recibir coloides (12 recibieron dextrán y 13 gelafundin), no hubo necesidad de rescate en ninguno de ellos.

### Ngo

Estudió el efecto del dextrán en comparación con la gelatina en cuanto a la frecuencia de rescate, siendo del 30,9% (17/55) en el grupo dextrán y del 26,8% (15/56) en el grupo que recibió gelatina de inicio (RR = 1,15; IC95% 0,64 a 2,07).

### Wills

Estudia en los grupos combinados (moderado + severo) el efecto de 2 tipos de coloides (dextrán y hidroxietil almidón) y encuentra que la necesidad de rescate en el grupo que inicia tratamiento con dextrán fue del 43,7% (55/126), mientras que en el grupo que inicia el tratamiento con almidón el 50,4% (65/129) requirió rescate subsecuentemente al tratamiento. La diferencia no fue significativa (RR = 0,87; IC95% 0,67 a 1,13).

### Meta-análisis

El meta-análisis (Dung, Ngo, Wills) muestra que de 193 pacientes admitidos por shock hemorrágico por dengue y que iniciaron el tratamiento con dextrán, el 37,3% (72/193) necesitó rescate durante o después del tratamiento inicial, mientras que los que comenzaron el tratamiento con otras soluciones coloides (almidón o gelatina), el 40,4% (80/198) necesitaron rescate. El riesgo sobre la necesidad de rescate entre ambos tipos de coloides no fue significativo (RR= 0,92; IC95% 0,72 a 1,18).

Rescate	Dextrán	Otro coloide	RR	IC95%
Dung	0 / 12	0 / 13	1,00	0,02 a 48,4
Ngo	17 / 55	15 / 56	1,15	0,64 a 2,07
Wills	55 / 126	65 / 129	0,87	0,67 a 1,13

**RR común: 0,92; IC95% 0,72 a 1,15**

**Heterogeneidad: p=0,67**

**No se observaron diferencias en cuanto a la necesidad de terapia de rescate, entre los grupos que comenzaron el tratamiento con dextrán comparado con el iniciado con otros coloides (almidón, gelatina)**

**Tiempo de Recuperación de la Presión del Pulso (PP)** – *Tiempo medido desde el comienzo de la fluidoterapia hasta alcanzar una presión de pulso igual o mayor a 30 mmHg.*

Este punto final no estuvo considerado en el estudio de **Dung** ni en el de **Wills**.

### **Ngo**

Este es el único de los estudios que considera este punto final. Muestra que en el shock moderado, 7/171 (4,1%) presentaron una demora >1 hora desde el comienzo del tratamiento para recuperar la presión del pulso, mientras que en el shock severo, lo hicieron 14/51 (27,4%) (RR = 0,15; IC95% 0,06 a 0,35). La demora de recuperación de la presión del pulso fue casi 7 veces menor en el shock moderado que en el severo.

La recuperación de la presión del pulso en el shock moderado, demoró >1 hora en 4/90 casos (4,4%) cuando se usaron coloides al comienzo del tratamiento y de 3/81(3,7%) cuando se usaron cristaloides. (RR = 1,20; IC95% 0,28 a 5,20)

La recuperación de la presión del pulso en el shock severo, demoró >1 hora cuando se usaron coloides, en 2/21 (9,5%), mientras que fue de 12/30 (40%) cuando se usaron cristaloides (RR = 0,24; IC95% 0,06 a 0,96).

Combinando ambos grupos (shock moderado y severo), la recuperación de la presión del pulso demoró >1 hora en 6/111 (5,4%) cuando se usaron coloides como fluido en la terapia inicial, mientras que cuando se usaron cristaloides, sucedió en 15/111 (13,5%) (RR = 0,40; IC95% 0,16 a 0,99).

**El tiempo de recuperación de la presión del pulso >1 hora de iniciado el tratamiento (ambos grados de shock en conjunto) fue menor en el grupo que lo inició con coloides, impulsado por lo que se observó en el shock severo. En cambio, no hubo diferencias entre ambos fluidos en los casos de shock moderado.**

**Sobrecarga hídrica** – *manifestada por edemas clínicamente apreciables, derrame pleural, ascitis o insuficiencia cardíaca que obligaron a la indicación de diuréticos*

### **Dung**

No observó sobrecarga hídrica en ninguno de sus pacientes, ya sea que hubieran recibido coloides o cristaloides.

### **Ngo**

No menciona resultados sobre este punto final.

### **Wills**

Comparó la incidencia de la sobrecarga hídrica en relación con el fluido administrado al inicio del tratamiento en 383 casos con shock moderado que recibieron dextrán o

almidón o Ringer Lactato y 129 con shock severo que recibieron dextrán o almidón. En los casos con shock moderado, observa sobrecarga hídrica en el grupo que recibió coloides en el 32,55% (83/255) de los casos, mientras que en los que les administró Ringer lactato, la sobrecarga hídrica sucedió en el 30,5% (39/128) (RR = 1,07; IC95% 0,78 a 1,46). En los casos con shock severo, todos ellos tratados con coloides, el grupo que recibió dextrán presentó sobrecarga en el 40,30% (27/67) y en el que recibió almidón, fue de 38,71% (24/62) (RR = 1,04; IC95% 0,68 a 1,60).

### Meta-análisis

En este análisis solamente se pudieron incluir pacientes con shock moderado y mostró que:

Sobrecarga	Coloides	Cristaloide	RR	IC95%
Dung	0 / 25	0 / 25	1,00	0,02 a 48,4
Wills	83 / 255	39 / 128	0,87	0,67 a 1,13

RR común: 1,07; IC95% 0,77 a 1,48

Heterogeneidad: p=0,97

**En los pacientes con shock moderado, no se observó modificación del riesgo de desarrollar sobrecarga hídrica en relación al tipo de fluido indicado al inicio del tratamiento**

**Necesidad de diuréticos** - *La necesidad de diuréticos (furosemida) como punto final a cualquier dosis.*

#### Dung

En su estudio ninguno de los 50 niños incluidos lo necesitaron.

#### Ngo

Encontró que 35/222 (15,8%) lo necesitaron (incluye los grupos moderados y severos). De los que iniciaron el tratamiento con coloides, necesitaron diuréticos 15/111 (13,5%). En igual proporción lo hicieron los que iniciaron con cristaloides, 20/111 (18,0%) (RR = 0,75; IC95% 0,41-1,39).

### Wills

En el total de su población, 139/512 (27,1%) de los casos necesitaron diuréticos. Cuando el shock fue moderado utilizaron diuréticos 96/383 (25,1%) y si fue severo 43/129 (33,3%). No hubo diferencias en el uso de diuréticos entre dichos grupos (RR = 0,75; IC95% 0,56 a 1,01). En ellos, los que iniciaron el tratamiento con coloides necesitaron diuréticos en 71/255 (27,84%) y con cristaloides, 25/128 (19,53%) (RR: 1,43; IC95% 0,95 a 2,13). En los casos de shock severo, que fueron tratados exclusivamente con coloides, con respecto al comportamiento observado según el tipo de coloide administrado los datos dicen que con dextrán necesitaron diuréticos 23/67 (34,32%) y con almidón, 20/62 (32,25%) (RR: 1,06; 0,65 a 1,74), lo que no demuestra diferencias.

### Meta-análisis

Para el meta-análisis, del estudio de Wills se incluyeron solamente los casos de shock moderado pues son los que se aleatorizaron entre coloides y cristaloides.

Diuréticos	Coloides	Cristaloide	RR	IC95%
Dung	0 / 25	0 / 25	1,00	0,02 a 48,4
Ngo	15/111	20/111	0,75	0,41 a 1,39
Wills	71 / 255	25 / 128	1,43	0,95 a 2,13

**RR común: 1,10; IC95% 0,67 a 1,81**

**Heterogeneidad: 0,23**

**No se detecta una diferencia relevante en el riesgo de requerir diuréticos acorde al tipo de fluido indicado al inicio del tratamiento**

**Nuevas Hemorragias** – Se refieren a aquellas aparecidas, después de haber comenzado el tratamiento.

### Dung

No encuentra tendencia a incrementar las hemorragias en ningún grupo.

### Ngo

No informa sobre este punto final.

### Wills

En el shock moderado señala que las nuevas manifestaciones hemorrágicas que aparecieron en piel y mucosas durante el tratamiento, fueron en el 17,2% (66/384) de los casos, mientras que en el shock severo, tales eventos se produjeron en el 14,7% de ellos (19/129). Por ende, el riesgo de desarrollarlas fue equivalente entre los grupos (RR = 1,17; IC95% 0,73-1,87). La frecuencia de hemorragias nuevas en los grupos que recibieron dextrán fue 32/193 (16,6%), con almidón 33/191 (17,3%) y con Ringer lactato 20/128 (15,6%). La incidencia de nuevas hemorragias en el grupo al que se le administró coloides al comienzo de la terapia fue de 65/384 (16,9%) mientras que en caso de administrar cristaloides, fue de 20/128 (15,6%).

### Meta-análisis

El meta-análisis (Dung, Wills) muestra que las nuevas hemorragias en el grupo que comenzó con coloides fueron 65/409 (15,9%), mientras que el grupo que comenzó el tratamiento con cristaloides fue de 20/153 (13,1%).

Nuevas hemorragias	Coloides	Cristaloide	RR	IC95%
Dung	0 / 25	0 / 25	1,00	0,02 a 48,4
Wills	46 / 255	20 / 128	1,52	1,29 a 2,05

**RR común: 1,15; IC95% 0,72 a 1,86**

**Heterogeneidad: p=0,99**

**No hay diferencias en la aparición de nuevas hemorragias según el tipo de fluido con el que se inicia el tratamiento**

**Efusiones Pleurales** Fueron medidas por 2 expertos, usando ultrasonografía y protocolos estandarizados entre las 48 y 72 horas de haber comenzado el tratamiento con fluidos.

Ni **Dung** ni **Ngo** consideran este punto final

### Wills

Encuentra efusiones en la pleura derecha (medidas en centímetros de profundidad). En el shock moderado, se presentaron con una mediana de 4,4 cm (rango 0 a 7,2 cm),

4,6 cm (rango 0 a 7,7cm) y 4,3 cm (rango 0 a 7 cm) para los grupos que comenzaron tratamiento con dextrán, almidón y Ringer lactato, respectivamente. En caso de shock severo, la mediana de la profundidad de las efusiones pleurales fueron de 4,8 cm (rango 2 a 6,8 cm) con dextrán y 4,9 cm (rango 2,1 a 8,5 cm) con almidón.

**Ascitis** *Medida por expertos por ultrasonografía entre 48 y 72 horas de haber iniciado el tratamiento con fluidos.*

Ni **Dung** ni **Ngo** consideran este punto final

#### **Wills**

Del total de sus casos, sólo dispuso de esta información en 320/512 (62,5%). Observa que la presencia de ascitis, en el shock moderado ocurrió en 228/243 (93,8%). De ellos, sólo 11 tuvieron ascitis severas y 217 leve o moderada. En el shock severo, la medición se realizó en 77 de los casos y la ascitis estuvo presente en todos ellos. Sólo 6 tuvieron ascitis severa y 71, leve o moderada.

**Reacciones alérgicas severas.** *Se refieren a aquellas aparecidas durante o inmediatamente después de la infusión de coloides o cristaloides.*

#### **Dung**

Informa que no registró ningún caso de reacción alérgica.

#### **Ngo**

No informa sobre este punto final.

#### **Wills**

Encontró que en 193 infusiones con dextrán, la frecuencia de reacciones alérgicas severas fue de 7,8% (15/193), mientras que con la administración de almidón fue de 0,5% (1/191) (RR = 14,8; IC95% 1,98 a 111). Notoriamente, la administración de dextrán presentó mayor riesgo de reacción alérgica severa que el almidón. No hubo reacciones alérgicas en el grupo que inició el tratamiento con Ringer Lactato (0/128).

#### **Meta-análisis**

El meta-análisis, en el cual de Wills se incluyen solamente sus casos moderados, mostró:

Reacciones alérgicas	Coloides	Cristaloide	RR	IC95%
Dung	0 / 25	0 / 25	1,00	0,02 a 48,4
Wills	16 / 255	0 / 128	16,06	0,97 a ∞

RR común: 5,43; IC95% 0,33 a 84,13

Heterogeneidad: p=0,23

**Las reacciones alérgicas severas presentan una tendencia a producirse con una mayor frecuencia en el grupo al que se le administró coloides, en particular dextrán, en relación con el que recibió cristaloides**

**Cambios del Hematocrito** *durante y al final del tratamiento Se refiere a las diferencias entre el hematocrito basal y el de finalización del tratamiento. La caída del hematocrito (Ht) es un parámetro que evalúa la eficacia del tratamiento. Al obtenerlos en forma seriada, expresan el balance de los efectos del tratamiento con fluidos intravasculares que llevan a la hemodilución y el curso e intensidad de la pérdida vascular plasmática que tiende a la hemoconcentración.*

### Dung

Dos horas después de la administración de cada fluido, observa que el Hto disminuye en los 4 grupos estudiados, ya sea en el que se le administraron coloides (dextrán y gelatina) o cristaloides (Ringer lactato y solución salina normal). En todos los casos se logró una reducción del Ht, aunque no hubo diferencias significativas en las medidas de tal reducción entre los grupos ( $p = 0,74$ ). La media de la caída del Ht, en los niños tratados con coloides fue de -9,7% (IC95% -7,4 a -11,9), mientras que en los tratados con cristaloides fue de -6,1% (IC95% -4,5 a -7,7). Estas diferencias alcanzaron significación estadística ( $p < 0,01$ ).

### Ngo

Encuentra que después de 1 hora de tratamiento con fluido terapia, la media global de caída del Ht y su desvío standard (DS), fue de 8,4%  $\pm$  3,8%. Con el dextrán, 11,5%  $\pm$  3,3; con la gelatina, 9,7%  $\pm$  3; con la solución salina normal, 6,5%  $\pm$  2,9 y con el Ringer Lactato, 5,7%  $\pm$  2,8. Las caídas del Ht fueron diferentes en los 4 grupos, siendo mayor en el grupo dextrán ( $p < 0,001$ ). Este estudio observó que la media de reducción del

Ht en los grupos tratados con coloides fue de 10,6%, mientras que la de los cristaloides, fue del 6,1%.

### Wills

Este estudio encuentra que el Ht basal, presentó una mediana de 47,5% en el shock moderado (N = 383), disminuyendo en el grupo dextrán (N = 126) de 48% a 36%; en el grupo almidón (N = 129) de 47% a 36,6% y en el de Ringer lactato (N = 128) de 48% a 43,7%. La reducción media del grupo con shock moderado fue de 9,46%.

En el grupo de shock severo (N = 129), el Ht basal tuvo una mediana similar tanto para los que recibieron dextrán (N = 67) como para los que recibieron almidón (N = 62). Ambos tuvieron un Ht basal de 51%. En el grupo dextrán disminuyó a 36,7% y en el grupo almidón a 38,3%. La reducción media en el shock severo fue de 13,91%.

En suma, 2 horas después de haber comenzado la fluidoterapia, la reducción del Ht en los grupos coloides fue del 12,5%, mientras que en los cristaloides, 4,3%.

### SINTESIS

Con los datos disponibles no es posible efectuar un meta-análisis para sintetizar la diferencia del Ht, por lo que solamente presentamos los datos en forma tabulada.

En ella, se exponen los puntos estimados de las reducciones del hematocrito acorde a la comparación efectuada en cada uno de los estudios analizados. En el de Dung y el de Ngo, la medida expresada es la media de la reducción, mientras que en el de Wills, se trata de la mediana.

Estudio	Tiempo y grado de shock	Coloides		Cristaloides	
		Dextran 70	Gelatina	Ringer lac.	Sol Sal Nor
<b>Dung</b>					
	<b>Moderado</b> 2° hora	- 9,7%		- 6,1%	
<b>Ngo</b>					
	1° hora	- 10,6%		- 6,1%	
		- 11,5%	- 9,7%	- 5,7%	- 6,5%
<b>Wills</b>					
	1° hora	- 13,9%		- 4,3%	
	2° hora	- 12,5%		- 4,3%	
	<b>Moderado</b>	- 12%	- 10,5%	- 4,2%	
	<b>Severo</b>	- 14,3%	- 13,7%		

**En todos los casos, ya sea a la hora o 2 horas después de haber comenzado la fluido terapia, se observó el descenso del hematocrito independientemente del fluido administrado, siendo esta más notable con los coloides**

**Total de fluidos a administrar (ml/Kg)** *Se refiere al volumen de fluidos intravenosos totales utilizados en el tratamiento del shock.*

### **Dung**

No informa este concepto.

### **Ngo**

Observa que la media y sus desvíos estándar del total de volumen administrado por vía endovenosa (ml/Kg) fue de 134 ml/Kg  $\pm$  20,6, con rangos entre 89 y 212 ml/Kg. Los 4 fluidos estudiados se administraron en un volumen total similar entre ellos. ( $p=0,95$ ) La media y DS de la administración de coloides (dextrán o gelatina) fue de 134,6 ml/Kg  $\pm$  22,8, mientras que para el grupo cristaloiide (Ringer lactato o solución salina normal) fue de 133,6 ml/Kg  $\pm$  18,3 ( $p = 0,954$ ).

### **Wills**

Encuentra que en los grupos combinados (incluye shock moderado y severo), el total de fluidos administrados (ml/Kg) tuvo una mediana de 100 ml/Kg tanto para el grupo que recibió dextrán (rango 90% 64 a 152 ml/Kg) como el que recibió almidón (rango 90% 70 a 166 ml/kg). No hubo diferencias en el volumen de los diferentes fluidos administrados ( $p = 0,17$ ). En el grupo con shock moderado, la mediana del total de líquido administrado, tanto cuando se administró dextrán, almidón o Ringer lactato, fue de 100 ml/Kg. En el grupo con shock severo, la mediana del total administrado fue algo más elevada para los coloides, dextrán (104 ml/Kg; rango 90% 63 a 178) y almidón (106 ml/Kg; rango 90% 66 a 202).

**No hubo diferencias en el volumen (ml/Kg) acorde al tipo de fluido administrado**

**Respuestas agudas a la administración de diferentes fluidos.** *Se refieren a parámetros que se modifican luego de 2 horas de tratamiento con fluidoterapia endovenosa.*

### **Frecuencia Cardíaca (FC):**

#### **Dung**

Encuentra que a las 2 horas de haber iniciado el tratamiento con fluidos endovenosos, en todos los casos hubo disminución de la FC.

TOTAL N=50	Dextran N=12	Gelatina N=13	Ringer lactato N=13	Sol. Sal. Normal N=12
- 14 +- 12,9	-20,4 ± 13,06	-11,6 ± 9,1	-11,7 ± 14,1	-12,3 ± 15,3

Los valores expresan la media y su DS

El mayor descenso se produjo en el grupo que inició tratamiento con dextrán. La media y DS común entre los 2 grupos que recibieron coloides (N=25) (dextrán y gelatina) fue de  $-16 \pm 11,1$  lat/min, mientras que para el grupo cristaloides (N =25) (Ringer lactato o Solución Salina Normal) la media fue de  $-12,0 \pm 14,7$  ( $p > 0,05$ ).

### Ngo

Encuentra que luego de 1 hora de fluidoterapia, el descenso de la FC disminuyeron en todos los grupos (dextrán, gelatina, Ringer lactato, solución salina normal).

TOTAL N=222	Dextrán N=55	Gelatina N=56	Ringer lactato N=55	Sol. Sal. Normal N=56	p
14,1 ± 10,1	-14,9 ± 9,9	-18,5 ± 11,3	-13,2 ± 9,2	-13,5 ± 8,9	0,023

Los valores expresan la media y su DS

El mayor descenso de la FC se encontró en el grupo que recibió gelatina. La media y DS común entre los 2 grupos que recibieron coloides (N=111) (dextrán o gelatina) fue de  $16,7 \pm 10,6$  lat/min, mientras que para el grupo cristaloides (N=111) (Ringer lactato o SSN), fue de  $13,35 \pm 9,05$  lat/min. (Diferencia Ponderada de Medias: 3,35; IC95% 1,38 a 5,32.  $p=0,0008$ )

### Meta-análisis

Observamos que:

Disminución FC	Coloides	Cristaloides	DPM	IC95%
Dung	16 (11,1)	12 (14,7)	4,00	-3,22 a 11,22
Wills	16,7 (10,6)	13,35 (9,05)	3,35	0,76 a 5,94

DPM: 3,42; IC95% 0,98 a 5,86 (p=0,005)

Heterogeneidad p=0,86

**Independientemente del fluido utilizado, todos los grupos redujeron la frecuencia cardíaca post-tratamiento, siendo más notable en el grupo que recibió coloides**

### Recuento Plaquetario:

#### Dung

Encontró que después del tratamiento hubo un incremento de las plaquetas en los 4 grupos tratados, siendo mayor el aumento en el grupo que recibió dextrans, luego el grupo con Ringer lactato, seguido por el de la solución salina normal y finalmente el gelafundín (p = 0,06).

#### Ngo

Encuentra que de los 222 pacientes estudiados, 215 (96,8%) ingresaron con menos de 100.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, aunque el recuento plaquetario fue diferente en cada uno de los grupos. Todas esas diferencias fueron de escasa importancia clínica y en ningún caso se necesitó transfusión de sangre u otros de sus componentes.

#### Wills

Sólo informa el recuento plaquetario antes de comenzar con la fluidoterapia. Este osciló para los diferentes fluidos, entre 48.000 y 56.000 /mm<sup>3</sup> pero con una muy amplia dispersión de valores extremos (entre 18.000 y 150.000 por mm<sup>3</sup>).

**La plaquetopenia se presentó en los 3 estudios seleccionados, pero la mayoría de ellas fueron de poca importancia clínica**

### Presión Sistólica:

#### Dung

Encuentra que la presión sistólica fue más elevada medida 2 horas después de la administración de coloides (+ 20,4 mmHg) que en el grupo al que se le administró cristaloides (+ 5,0 mm Hg) y esta diferencia fue significativa (p = 0,03).

## Presión Diastólica:

### Dung

Señala que en el grupo al que se le administró coloide, el incremento fue de + 11 mmHg. En el grupo cristaloide, observó un descenso de -4,2 mmHg. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ).

**Luego de la fluidoterapia, las presiones sistólicas se incrementaron en todos los casos, pero fue significativamente más importante cuando se administró una solución coloide. La presión diastólica se incrementó con coloides mientras que se observó un ligero descenso con los cristaloides**

## Coagulopatía:

### Wills

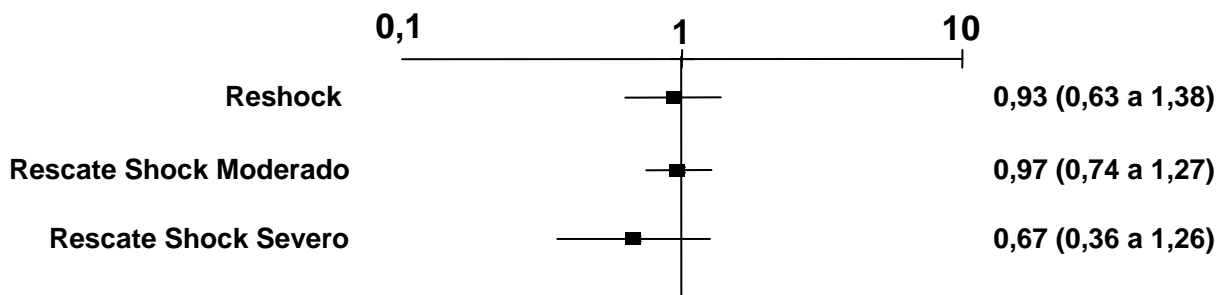
No encontró diferencias en las distintas pruebas de coagulación, realizadas en los días 1, 2 y 4 posteriores al comienzo del tratamiento entre los grupos tratados. En general, no encontró diferencias, excepto en el segundo día en el grupo con shock severo, en cuanto a lo relacionado con la actividad parcial de tromboplastina, cuyo tiempo fue significativamente más prolongado en el grupo que recibió almidón al compararlo con el que recibió dextrán ( $p < 0,001$ ).

**La coagulación no se vio afectada por el tratamiento, salvo en los casos de shock severo en los que el tiempo de actividad de tromboplastina fue más prolongado cuando se administró almidón**

## Representación gráfica de los Resultados

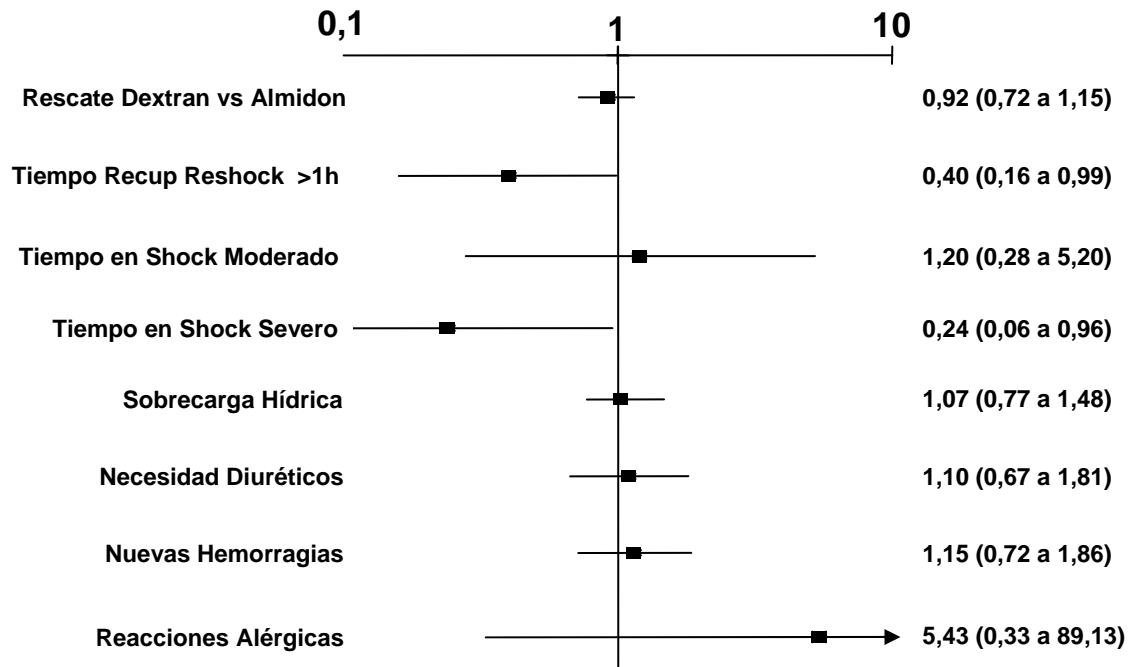
Los gráficos presentan los resultados de la actual revisión expresados como Riesgo Relativo común con sus intervalos de confianza del 95%. La posición de la unidad corresponde a cristaloides.

Gráfico 1: Puntos finales principales



Ninguno de los puntos finales considerados demuestra una diferencia apreciable en la eficacia de alguno de los fluidos considerados

Gráfico 2: Puntos finales secundarios



El tiempo insumido en la recuperación (“Recup”) del shock, en particular en su forma clínica severa, muestra ser menor en los tratados con coloides. De los restantes, es destacable una apreciable tendencia a mayor riesgo de reacciones alérgicas severas en los tratados con coloides

### Escala de precios comparativos para los distintos expansores

La tabla presenta los precios de venta al público (PVP) en Argentina, tomados de la publicación Kairos, al 15 de septiembre de 2009, para un envase de 500 ml. Dado que los precios varían, según proveedor, comprador y regiones, se consideró de mayor importancia a la relación comparativa de cuantas veces representa el precio de una unidad de volumen (ml) tomando como base la solución salina normal.

Hemos asumido para este breve cuadro comparativo, que el estudio actual no halló diferencias significativas en la eficacia de la expansión según los distintos fluidos ni el volumen total los mismos utilizados en la reanimación.

#### Precios comparativos aproximados de los expansores

BASE FRASCO 500 ml PVP	Pesos	Relación entre ellos	
	\$ por ml	valor relativo	\$ por 500 ml
Solución salina normal	0,01	1	5
Ringer Lactato	0,02	2	10
Dextran 70	0,04	4	20
Gelatina	0,13	13	65
Poligelina	0,14	14	70
Almidones (promedios)	0,9	90	450
Albúmina Humana 20% (Frasco de 50 ml)	5	500	2500

#### Referencia:

<http://www.kairosweb.com/medicamentos/buscaprecios.asp>

## DISCUSION

Esta revisión sistemática compara la evidencia, según estudios clínicos randomizados, sobre la eficacia de los fluidos endovenosos habitualmente empleados (coloides o cristaloides) en el tratamiento del síndrome de shock por dengue hemorrágico febril.

La mayoría de las conductas clínicas que les suelen ser indicadas a estos pacientes provienen de la extrapolación de otras causas de shock como ser grandes quemados, traumatizados o complicaciones de ciertas cirugías (Perel, 2009) y de información empírica. Se especula, que ciertos coloides de alto peso molecular como el hidroxietil almidón permanecen más tiempo en el compartimento intravascular (Gosling, 1999) y ello reduciría la mortalidad (Gosling, 1998). Estos presuntos beneficios contrastan con el elevado costo de los coloides que puede ser entre 4 y 90 veces mayor que los cristaloides, tal como lo muestra el presente informe, aunque la cantidad de coloide administrada en comparación con la de cristaloides es de 1:1,4 (SAFE, 2004).

A partir de una búsqueda bibliográfica en la base de datos MedLine, Lilacs y de búsqueda con texto libre con el motor de búsqueda Google, se identificaron 14 estudios que abordaban el tema. De ellos, 11 se excluyeron porque el objetivo no correspondía a esta revisión (tratamientos varios que no analizaban la reposición de volumen intravascular) o porque no reunían los niveles mínimos de calidad metodológica requeridos (escala de Jaddad  $\leq 3$ ). En definitiva, se seleccionaron e incluyeron 3 estudios que cumplieran con las condiciones establecidas y que aportaron un total de 792 niños (<15 años de edad) con diagnóstico de dengue hemorrágico febril y shock.

Los resultados de esta revisión no permiten identificar ventajas asistenciales decisivas entre los diferentes fluidos analizados. No se encontraron evidencias que demuestren una mayor efectividad entre la administración de coloides y cristaloides para los puntos finales centrados en el paciente (mortalidad, reshock, necesidad de rescate). Entre los puntos finales intermedios analizados, el tiempo insumido a la recuperación del shock severo fue más breve en los tratados con coloides. Es probable que dicho menor tiempo esté condicionado por la mayor respuesta en la recuperación de los valores normales del hematocrito que se observó en los tratados con coloides. El único efecto

adverso con clara diferencia en el riesgo fueron las reacciones alérgicas severas, cuya incidencia fue mayor en los tratados con coloides.

Debilidades de la presente revisión: los pacientes son exclusivamente niños; los 3 estudios incluidos presentan una baja potencia estadística, lo que reduce su capacidad de demostrar diferencias y no todos los puntos finales responden a similares criterios de valoración y análisis. No puede descartarse la posibilidad de sesgo de publicación, dado que la búsqueda bibliográfica no incluyó a otras bases de datos bibliográficos disponibles, tal como EMBASE.

Fortalezas de la presente revisión: homogeneidad de los resultados entre los estudios incluidos; coherencia de resultados con los devenidos de revisiones realizadas sobre adultos con shock en estado crítico. La última de ellas (Perel, 2009) refiere que no existe evidencia desde los ensayos clínicos aleatorizados que la resucitación con coloides reduzca el riesgo de muerte al compararlo con los cristaloides en los pacientes traumatizados, quemados o en recuperación posquirúrgica. Por lo tanto, estiman que no existen razones para utilizar un fluido que es notablemente más costoso que el comparador. También este informe coincide con otra revisión (Frances, 2009) en la que no se hallaron diferencias entre los tipos de coloides empleados.

La baja precisión de los indicadores del efecto (amplios intervalos de confianza) no permite descartar definitivamente la ausencia de diferencias entre los fluidos comparados, pero mientras tales eventuales diferencias no sean demostradas no hay razones científicamente probadas para iniciar el tratamiento con los más costosos. No hay dudas sobre la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios que incluyan pacientes adultos, con adecuado tamaño muestral y correcta metodología para respaldar las actividades de los trabajadores de la salud y beneficiar a la comunidad.

## REFERENCIAS

Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM. Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation. *J Trauma* 1999; 47: 1114-21

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608543?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608543?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *NEJM* 2004; 350: 2247-56

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163774?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163774?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Frances B, Daksha T, Syed A. Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD001319. DOI: 10.1002/14651858. CD001319.pub2

Gosling P. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. Newer synthetic colloids should not be abandoned. *BMJ* 1998; 317: 277-1: *BMJ* 1998; 317: 277. Author's reply 279. [Links](#) Comment on: *BMJ* 1998; 316: 961-4.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9729070?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9729070?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

Perel P, Roberts I, Pearson M. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD000567. DOI: 10.1002/14651858. CD000567. pub4.

<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=colloids%20and%20versus%20and%20crystalloids%20and%20for%20and%20fluid%20and%20resuscitation&lang=es>

## CONCLUSIONES

No se identifican razones de importancia clínica y científicamente sustentables para utilizar soluciones coloides en la terapia inicial de recuperación del shock por dengue hemorrágico.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

## AUTORIA

- Investigador Principal:  
Dr. Haroldo Capurro
- Investigadores:  
Dra. María Teresa Rosanova  
Dr. Virgilio Petrunaro
- Coordinación y supervisión:  
Dr. Roberto Lede

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ministerio de Salud de la Nación

## PARA CITAR ESTE DOCUMENTO

Área Evaluación de Tecnologías, Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación. Documento N° 0024, 2009 (<http://www.saludinvestiga.org.ar>)