

Utilidad de la identificación de los signos de alarma en niños y adolescentes con dengue

Usefulness of warning signs' identification in children and adolescents with dengue

Arnaldo Izquierdo Estévez¹*<https://orcid.org/0000-0001-9566-1386>

Eric Martínez Torres² <https://orcid.org/0000-0002-7877-786X>

¹Hospital Pediátrico Universitario "Ángel A. Aballí". La Habana, Cuba.

²Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia. Correo electrónico: arnaldo.izquierdo@yahoo.com

RESUMEN

Introducción: El dengue es una enfermedad capaz de producir extravasación importante de plasma con hipovolemia y choque, signos frecuentes de gravedad y causa de muerte.

Objetivo: Valorar la utilidad de la identificación de los signos de alarma en niños y adolescentes con dengue.

Métodos: Estudio prospectivo de 110 pacientes (0-18 años de edad y de ambos sexos) quienes presentaron signos de alarma de dengue grave y se trataron con soluciones cristaloides por vía intravenosa durante su ingreso hospitalario y un número igual de pacientes que no tuvieron esos signos y no requirieron dicho tratamiento. Se aplicó retrospectivamente la clasificación de la OMS 2009 y se comparó con la precedente de 1977.

Resultados: Los signos de alarma encontrados con mayor frecuencia fueron: dolor abdominal intenso y mantenido (50 %) y vómitos repetidos 3 o más en 4 horas (34,3 %), que aparecieron durante el día de la defervescencia en 46 % de los pacientes y la mitad mostró ascitis. Después de seis horas de tratamiento con soluciones cristaloides por vía intravenosa, el porcentaje de pacientes con dolor abdominal disminuyó a 30 %, y el de pacientes con signos de bajo gasto cardiaco (hipotensión) disminuyó de 30 a 10 %. No hubo fallecidos.

Conclusiones: Los signos alarma del dengue grave cuya identificación ha sido recomendada por OMS y OPS y también en las Guías Cubanas, tienen especial importancia en la atención

de niños y adolescentes hospitalizados y demostrada su utilidad tanto en la prevención del agravamiento como en la mejoría del cuadro grave cuando fue tratado en sus inicios.

Palabras clave: dengue grave; signos de alarma; tratamiento rehidratante.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a disease that is capable of producing an important plasma extravasation with hypovolaemia and shock, which are frequent signs of seriousness and causes of death.

Objective: To value the usefulness of warning signs identification in children and adolescents with dengue.

Methods: A prospective study was carried out to 110 children (0-18 years old, both sexes) at “Dr. Angel A. Aballi” University Pediatric Hospital who had confirmed dengue’s warning signs and were admitted to the Intensive Care Unit and treated with crystalloids solutions by intravenous route. An equivalent number of confirmed dengue patients who did not have warning signs nor received that treatment were the control group. Clinical data and the results of laboratory tests were recorded since patients were admitted in the Intensive Care (ICU) and after 6 hours of treatment. The 2009 World Health Organization (WHO) Dengue Classification was used to classify patients retrospectively and a comparison was made with the WHO 1977 Dengue Classification.

Results: Clinical warning signs that were more frequently identified were: intensive and continuous abdominal pain (50 %) and frequent vomiting (3 or more in 4 hours) (34.3 %) that appeared during defervescence (46 % of patients), and half of them presented ascites. After 6 hours of treatment with the crystalloids solutions, the number of patients with abdominal pain decreased to 30% and those with low cardiac output (hypotension) from 35 % to 10 %. No fatalities occurred.

Conclusions: Warning signs of severe dengue, which identification has been recommended by WHO and PAHO and also in the Cuban Guidelines, has special importance in the care of hospitalized children and adolescents; and it was demonstrated its usefulness in the prevention of severity as in the improvement of the signs of severity when those were treated in the onset period.

Keywords: severe dengue; warning signs; rehydrating treatment.

Recibido: 18/06/018

Aprobado: 06/01/2019

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad transmitida por mosquitos del género *Aedes*, que está presente en todas las regiones y en 125 países y es producida por uno de los cuatro serotipos virales del complejo dengue, ⁽¹⁾ cada uno con potencialidades de conducir a una extravasación importante de plasma y producir hipovolemia y choque, capaces de provocar grandes hemorragias (con o sin trombocitopenia) o la afectación intensa de algunos órganos como corazón, encéfalo, hígado y riñones.⁽²⁾ La severidad de cada caso dependerá de diferentes variables tales como la virulencia de la cepa infectante,⁽³⁾ la experiencia inmunológica del sujeto y de otros factores genéticos relacionados con la respuesta individual a las infecciones. Es importante caracterizar las formas clínicas que ponen en peligro la vida del enfermo, toda vez que el tratamiento continúa siendo de sostén y apoyo, con énfasis en el reconocimiento de los signos de alarma que anuncian la enfermedad grave para iniciar precozmente el tratamiento de reemplazo de fluidos.⁽⁴⁾

Actualmente existen nuevas recomendaciones de la OMS⁽⁴⁾ para la clasificación de los pacientes con dengue, que ha sido aceptada por la OPS y que se aplica en este trabajo.⁽⁵⁾

El objetivo del presente estudio es valorar la utilidad de la identificación de los signos de alarma en niños y adolescentes con dengue.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de 110 niños (de 0 hasta 18 años de edad, 54 % masculinos), internados en el Hospital Pediátrico Universitario “Dr. Angel A. Aballí en el verano de 2006 con dengue confirmado mediante criterios clínicos, epidemiológicos y serológicos (IgM positiva), quienes requirieron hidratación por vía intravenosa (IV) y demás cuidados en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) de la institución.

Se capacitó el personal médico y de enfermería del hospital dirigida fundamentalmente a la identificación temprana de signos clínicos que anuncian evolución desfavorable y posible

agravamiento, los que fueron considerados como signos de alarma (SA), y el tratamiento mediante reposición de líquidos.

En esa ocasión, los pacientes se clasificaron según se aceptaba entonces: casos de fiebre dengue (FD), fiebre hemorrágica dengue (FHD) y síndrome de choque por dengue (SCD).⁽⁶⁾ Con posterioridad, los pacientes se reclasificaron de acuerdo a las nuevas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como casos de dengue sin signos de alarma (DSSA), dengue con signos de alarma (DCSA) y dengue grave (DG)⁽⁴⁾ y se compararon con las categorías establecidas en la clasificación anterior.

La referida nueva clasificación ha sido la aceptada hasta el presente por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).⁽⁵⁾ Se consideraron SA los que aparecen en las Guías para la Atención a enfermos con dengue recomendadas por la OPS desde 1995,⁽⁶⁾ y por el Ministerio de Salud Pública de Cuba,⁽⁷⁾ las que aparecen en publicaciones de autores cubanos⁽⁸⁾ y los que resultaron estadísticamente significativos en el estudio de la Organización Mundial de la Salud llamado abreviadamente "Dengue Control" (DENCO).⁽⁹⁾

Los criterios de inclusión fueron: cuadro clínico compatible con dengue, dato epidemiológico de haber estado en lugares donde existían casos de la enfermedad y la confirmación de la infección por estudio serológico o molecular, más haber recibido atención en UTIP por necesitar hidratación por vía IV. Se realizó encuesta de datos clínicos y estudios complementarios a partir del momento de su ingreso en UTIP (1ra. h) y después de 6 h de tratamiento. Se empleó la prueba ji-cuadrada (χ^2) para indagar significación estadística.

La información obtenida sobre las particularidades clínicas y evolución solamente se procesó después del egreso, sin que dicha información influyera en el manejo de cada caso.

En cada paciente se determinó el valor de la hemoglobina, hematocrito, recuento leucocitario (total y diferencial) y plaquetario, así como gasometría al ingreso y después de 6 h en UTIP. También se cuantificaron las proteínas totales, albúmina sérica, creatinina y concentraciones de TGP y TGO que fueron realizados al menos una vez durante su estancia en cuidados intensivos y otra previo al egreso hospitalario.

Los estudios radiográficos de tórax y la ultrasonografía abdominal se practicaron al menos una vez durante su estadía en UTIP o según lo requería la evolución del paciente.

Los electrocardiogramas se indicaron a pacientes con trastornos del ritmo cardíaco o síndrome de bajo gasto y el estudio virológico y bioquímico del líquido cefalorraquídeo se realizó cuando la afectación de la conciencia justificó realizar punción lumbar.

Para conocer si el cuadro clínico previo a la aparición de los signos de alarma difería entre pacientes clasificados como DCSA y aquellos con DSSA, se compararon las manifestaciones de ambos grupos considerando el mismo número de pacientes, quienes fueron hospitalizados en igual momento y centro asistencial y resultaron ser semejantes en edad, género y procedencia, excepto que los pertenecientes al segundo grupo no requirieron internación en UTIP.

Esta comparación se hizo de modo retrospectivo después de egresados los pacientes y no se hizo referencia alguna a la identidad de cada uno de ellos, por lo cual no fue necesario ni posible la obtención del consentimiento informado.

En el análisis de los datos obtenidos, se utilizaron la edad y el sexo y otras variables de naturaleza cualitativa, como los signos clínicos a la llegada a la UTIP y sus complicaciones, también los principales resultados de laboratorio clínico, tales como la cantidad total de leucocitos, la hemoglobina y el recuento plaquetario.

Se cumplieron los principios éticos relacionados con la identidad (anonimato) de los pacientes, la ejecución en todo momento de los mejores procederes (beneficencia) y no se sometieron a procederes riesgosos (no maleficencia).

El estudio fue aprobado por la Comisión Científica del Hospital que consideraba los referidos aspectos.

RESULTADOS

El subgrupo mayor de pacientes incluidos en el estudio correspondió a los escolares (5-9 años) con 31,4 %, seguido del correspondiente a la adolescencia temprana, entre 10 y 14 años (23,7 %) y los prescolares de 1 a 4 años (19,1 %).

Los adolescentes entre 15 y 19 años representaron el 16,6 % y los menores de un año el 5,6 %.

Según la clasificación anterior de la enfermedad,⁽⁶⁾ 98 pacientes (89,1 %) se diagnosticaron como fiebre dengue (FD), 4 cumplieron los criterios de fiebre hemorrágica dengue (FHD) (3,6 %) y 2 casos de síndrome de choque por dengue (SCD).

Seis pacientes no pudieron ser clasificados, o sea, 5,5 % del total (tabla 1).

Con la aplicación de la clasificación actualmente recomendada, 58 niños reunieron criterios de dengue sin signos de alarma (DSSA), 44 casos de dengue con signos de alarma (DCSA) y 8 clasificaron como dengue grave (DG) para 52,7; 40 y 7,3 %, respectivamente.

Con esta herramienta clasificatoria, ningún paciente quedó sin ser ubicado dentro de una de dichas categorías pues hubo seis pacientes con criterio de dengue grave por presentar afectación importante de órganos (hepatitis, encefalitis, miocarditis), quienes con la clasificación precedente no se hubieran podido clasificar y quedarían como no clasificables (N/C).

Tabla 1 - Clasificación de los pacientes con dengue según criterios de la OMS de 2009 (vertical) y de 1997 (horizontal)

Clasificación según OMS	Clasificación según severidad						Total	
	DSSA		DCSA		DEN GRAVE			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
FD	58	52,7	40	36,4	0	0,0	98	89,1
FHD	0	0,0	4	3,6	0	0,0	4	3,6
FHD/SCD	0	0,0	0	0,0	2	1,8	2	1,8
N/C	0	0,0	0	0,0	6	5,5	6	5,5
Total	58	52,7	44	40,0	8	7,3	110	100,0

Clasificación de OMS de 1997: FD: fiebre por dengue; FHD: fiebre hemorrágica dengue; SCD: síndrome de choque por dengue. Clasificación de OMS de 2009: DSSA: dengue sin signos de alarma; CSA: dengue con signos de alarma, DEN GRAVE: dengue grave; N/C: no clasificable.

La fiebre, la cefalea y los dolores musculares fueron los síntomas y signos más frecuentes en el grupo de estudio (tabla 2), sus proporciones y otras manifestaciones clínicas, tales como pérdida de apetito, dolor retroorbitario, dolor articular y el dolor abdominal discreto entre los casos de dengue sin SA, no mostraron diferencias significativas respecto a los que sí los presentaron evolutivamente.

Tampoco resultaron significativamente diferentes el rash eritematoso, el rash petequeial y la presencia de diarreas ($p > 0,05$ en la prueba χ^2 para la comparación de proporciones). No hubo fallecidos.

Tabla 2 - Otras manifestaciones clínicas en pacientes con dengue sin signos de alarma y dengue con signos de alarma

Síntomas y signos en pacientes n=110	Sin signos de alarma		Con signos de alarma		Chi cuadrado*	p *
	No.	%	No.	%		
Fiebre	110	100	110	100	(NA)	(NA)
Cefalea	98	89	97	88	0,0450	0,8318
Dolor muscular	96	87	95	86	0,0397	0,8420
Pérdida de apetito	90	82	94	85	0,5310	0,4660
Dolor retroorbitario	85	77	90	82	0,6980	0,4033
Rash eritematoso	92	84	80	73	3,8370	0,05013
Dolor articular	79	72	74	67	0,5370	0,4639
Dolor abdominal discreto	53	48	57	52	0,2910	0,5896
Diarreas	46	42	54	49	1,1730	0,2787
Rash petequeal	62	56	48	44	3,5640	0,05906

NA: no analizable porque el signo clínico estuvo presente con la misma frecuencia en ambos grupos.

*Prueba chi-cuadrado para la comparación de proporciones, sin corrección.

Los SA encontrados con mayor frecuencia fueron el dolor abdominal intenso y mantenido (38 %) y los vómitos repetidos en un período corto (3 vómitos o más en 4 h) en 34,3 % de los pacientes. La postración excesiva (27,2 %) y la somnolencia (16 %) les siguieron en orden de frecuencia. Otras manifestaciones consideradas como SA fueron las diarreas (11,4 %), palidez excesiva y las lipotimias (6,8 % cada una) y en igual porcentaje algún tipo de sangrado, todos localizados en mucosas. Mediante estudios radiológicos o ultrasonográficos, el derrame en cavidades cubiertas por serosas fue hallado en 42,2 % de los pacientes. Según el momento de aparición de estos signos, en 46 % de los pacientes ocurrió el día de la defervescencia (el período de 24 h en el cual se constató la caída de la temperatura hasta 37,5 °C

o menos), 31 % el día siguiente a la caída de la fiebre y 23 % al final de la fase febril de la enfermedad. Los estudios imagenológicos realizados durante esta etapa o posteriormente, mostraron la presencia de ascitis en 50 % de los casos (35 % fue considerada como moderada y el resto discreta) así como hepatomegalia (12 %). Otros signos encontrados en nuestros pacientes fueron: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, esplenomegalia, signos de psoítis, aumento del páncreas y acúmulo de líquido peri- o pararenal.

A la llegada a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para su observación clínica y rehidratación por vía IV, la mitad de los pacientes presentó dolor abdominal intenso y mantenido que interfirió o imposibilitó la realización de otras actividades, mientras que 35 % tuvo hipotensión arterial (bajo gasto) o ascitis. Trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 100 000 x mm³) y derrame pleural fueron signos al ingreso de 15% de los pacientes. Además, aunque no se incluye en la referida tabla, 40 % mostraron algún tipo de

sangrado de mucosas o tuvo somnolencia y en la cuarta parte de los pacientes se constató frialdad de piel. Después de seis horas de tratamiento, el porcentaje de pacientes con dolor abdominal disminuyó a 30 % y los que mostraron signos de bajo gasto a 10 %. Sin embargo, los casos de ascitis y de derrame pleural aumentaron a 45 y 20 % respectivamente -hechos que pudieran estar favorecidos en alguna medida por la carga de líquidos cristaloides administrados en un corto tiempo y aquellos con trombocitopenia lo hicieron al 30 %. Los otros resultados de laboratorio no fueron esencialmente diferentes en los dos grupos, por lo cual no se refieren y porque estarán incluidos en otra publicación.

En la totalidad de los casos, el tratamiento consistió en la administración de soluciones cristaloides por vía IV a razón de 10 mL/kg de peso en menos de una hora y fue suficiente para obtener mejoría clínica en 65 % de los pacientes tratados. Fue necesario repetir la misma dosis en dos oportunidades en 25 % y solo 10 % requirió la administración de dicha dosis tres veces. A todos los pacientes tras la mejoría clínica, se le indicó la misma solución y por la misma vía en dosis bajas a modo de mantenimiento por un período variable y la distribución fue como sigue: durante un día 70 % de los pacientes, por dos días 20 % y el 10 % por tres días. Además, se inició y mantuvo el aporte de líquidos por vía oral siempre que el paciente la toleró.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio confirman la utilidad y factibilidad del empleo de la nueva clasificación de dengue ⁽⁴⁾ así como su carácter abarcador al no excluir tipo alguno de gravedad de los pacientes, entre otras ventajas.⁽¹⁰⁾ Su aplicación siempre debe estar precedida por la capacitación del personal de salud.⁽¹¹⁾ Los pacientes con afectación importante de órganos fueron adecuadamente clasificados como graves al ser reclasificados aplicando las recomendaciones más recientes.⁽¹²⁾ De otra manera, hubieran sido considerados como FD o no clasificables, lo cual podía influir negativamente en su manejo. Previo a la aparición de los SA, los pacientes estudiados tuvieron las mismas manifestaciones clínicas frecuentes y habituales del dengue que los casos de dengue que nunca agravaron ni tuvieron SA. Esto permite asegurar que los SA no son previsibles y requieren de una vigilancia permanente para diagnosticarlos tan pronto aparecen, en particular al final de la fase febril y durante la defervescencia.

Con la herramienta clasificatoria ahora disponible⁽¹³⁾ es posible seguir las recomendaciones de manejo emitidas por organismos internacionales⁽¹⁴⁾ y reducir la elevada mortalidad aún registrada en algunos países de nuestra Región.⁽¹⁵⁾ Lo más relevante de este estudio ha sido la identificación de una cantidad importante de niños los cuales, alrededor de la caída de la fiebre, presentaron signos que anunciaban el comienzo de su deterioro clínico y recibieron tratamiento con líquidos por vía endovenosa con excelentes resultados. Los pacientes del estudio recibieron el aporte de líquidos por vía IV justamente al inicio de la etapa crítica y ese tratamiento precoz le permitió estabilizar su medio interno y no evolucionar al choque. Los SA han sido reconocidos como síntomas y signos relacionados con las complicaciones de la enfermedad^(16,17) y particularmente con el choque en estudios realizados en países de la Región.^(18,19)

El dolor abdominal y los vómitos fueron predictores de diversas formas de dengue grave en un estudio realizado en Singapur⁽²⁰⁾ y en Rio de Janeiro, el cual concluyó que la diferencia entre enfermos graves y no graves estaba en la prevalencia de algunas “señales clínicas de alarma” tales como dolor abdominal, dificultad respiratoria, la alternancia de somnolencia con irritabilidad.⁽²¹⁾ Tomashek y otros, en Puerto Rico publicaron que el reconocimiento temprano de los signos de dengue grave y el tratamiento de sostén impuesto tempranamente constituyen la base para la disminución de la mortalidad.⁽²²⁾

El principal pilar en el tratamiento del dengue lo constituye, sin lugar a dudas, el reemplazo de líquidos.⁽²³⁾ Han existido discrepancias referente al uso de soluciones cristaloides o coloides para tales fines y los primeros ofrecen mayor ventaja con menos riesgos, si bien la decisión debe tomarse de acuerdo con el momento y la gravedad de cada paciente.⁽²⁴⁾ La decisión mayor no radica en el tipo de solución a emplear sino en el momento de su prescripción. Existe consenso respecto a la dosis a utilizar (10 mL/kg de peso en 1h) que puede repetirse una o dos veces de acuerdo al estado del paciente, como se hizo en este estudio.

La capacidad de apreciar y reconocer los signos de alarma contenidos en la clasificación revisada y recomendada por la OMS es esencial a fin de diagnosticar los pacientes con riesgo a desarrollar dengue grave y tomarlas mejores decisiones ante cada caso, tanto en la atención primaria como en los centros hospitalarios.⁽²⁵⁾ La presente herramienta hace una importante contribución al diagnóstico de gravedad por dengue, la cual puede estar relacionada con afectación del corazón u otros órganos.⁽²⁶⁾ La estrategia correcta consiste en la capacitación del personal de salud en la prevención de la gravedad mediante la

identificación temprana de los SA y el tratamiento inmediato de aporte de fluidos sin esperar a la aparición de la hipotensión arterial, lo cual también ha sido considerado como el de mayor impacto en el curso y el pronóstico de los pacientes con choque. ⁽²⁷⁾.

Se concluye que los signos alarma del dengue grave cuya identificación ha sido recomendada por OMS y OPS y también en las Guías Cubanas, tuvieron especial importancia en la atención de niños y adolescentes hospitalizados y fue demostrada su utilidad tanto en la prevención del agravamiento como en la mejoría del cuadro grave cuando fue tratado en sus inicios.

Agradecimiento

A *Waldemar Baldoquin Rodríguez* por el análisis estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duarte M, Bastos L, Guaraldo L, Santana L, Brasil P. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory facts associated with severity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13(12): 1441-56. Access: 20/05/2018. Available at: <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2015.1100534>
2. Beatty PB, Puerta-Guardo H, Killingbeck SS, Glasner DS, Hopkins K, Harris E. Dengue virus NS1 triggers endothelial permeability and vascular leak that is prevented by NS1 vaccination. *Science Translat Med.* 2015;7(304):141.
3. Rocha BAM, Guilarde AO, Argolo AFLT, Tassara MP, da Silveira LA, Junqueira IC, et al. Dengue-specific serotype related to clinical severity during the 2012/2013 epidemic in centre of Brazil. *Infect Dis Poverty.* 2017;6(1):116.
4. WHO. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: World Health Organization;2009.
5. OPS. Guía para la atención a enfermos con dengue en la Región de las Américas. Bolivia: representación de la OPS; 2010.
6. OPS. Guías para el manejo del dengue y dengue hemorrágico. Publicación Científica 548. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 1995.
7. MINSAP. Guías para la atención integral a pacientes con dengue. La Habana, 2012
8. Martinez E. Dengue. *Estudos Avanc (Sao Paulo).* 2008;22(64):33-52

9. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicenter prospective study on dengue classification in four South-East Asian and three Latin American countries. *Trop Med Internat Health*. 2011;16:936-48.
10. Bamiol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martinez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis*. 2011;11:106.
11. De Andrade SMO, Herkert CMM, da Cunha RV, Rodrigues MD, da Silva BAK. A New Approach to Reducing Mortality from Dengue. *Open J Clin Diag*. 2014;4:12-6.
12. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, Lum L, Farrar J, et al. Comparing the Usefulness of the 1997 and 2009 WHO Dengue Case Classification: A Systematic Literature Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(3):621-4. doi:10.4269/ajtmh.13-0676
13. Horstick O, Farrar J, Lum L, Martinez E, San Martin JL. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. *Pathog Global Health*. 2012;106(2):94-101.
14. Organización Panamericana de la Salud. Dengue. Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2da ed. Washington, D. C.: OPS. 2016.
15. Mena Lora AJ, Fernandez J, Morales A, Soto Y, Feris-Iglesias J, Brito M. Disease severity and mortality caused by dengue in a Dominican pediatric population. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(1):169-172. Access: 2018/04/13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886416/>
16. World Health Organization. Dengue and severe dengue. Geneva: WHO; 2015. Access: 2015/07/27. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.htm>
17. Narváez F, Gutierrez G, Pérez MA, Elizondo D, Núñez A, Balmaseda A, Harris E. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of Dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1397.
18. Wakimoto MD, Bastos Camacho LA, Gonin ML, Brasil P. Clinical and Laboratory Factors Associated with Severe Dengue: A Case-Control Study of Hospitalized Children. *J Trop Pediatr*. 2017;64(5):373-81. Access: 2018/02/18. Available at: <https://academic.oup.com/tropej/articleabstract/64/5/373/4558673?redirectedFrom=fulltext>.
19. Soria Segarra C, González Rubio D, Izquierdo Estévez A, Martínez Torres E. Contribución de Ecuador a la utilización de la clasificación de dengue de la OMS 2009.

- Rev Cubana Med Trop. 201;69:2, Acceso: 2018/02/18. Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/rt/prINTERfriendly/156/147>
20. Carrasco LR, Leo YS, Cook AR, Lee VJ, Thein TL, Go CJ, et al. Predictive Tools For Severe Dengue Conforming to World Health Organization 2009 Criteria. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7). Acceso: 2018/02/18. Available at: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002972>
21. Wakimoto MD, Bastos Camacho LA, Guaraldo L, Santana Damasceno L, Brasil P. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(12):1441-56. Acceso: 2018/02/18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536064>
22. Tomashek KM, Rivera A, Torres-Velásquez B, Hunsperger EA, Munoz-Jordan JL, Sharp TM, et al. Enhanced Surveillance for Fatal Dengue-Like Acute Febrile Illness in Puerto Rico, 2010-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10). Acceso: 2018/02/18. Available at: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005025>
23. Lovera D, Araya S, Mesquita MJ, Avalos C, Ledesma S, Arbo A. Prospective Applicability Study of the New Dengue Classification System for Clinical Management in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):933-5. Access: 2018/02/18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24642516>
24. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loam HT, Chau HT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):787-94. Acceso: 2018/02/18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589889>
25. Gibson G, Souza-Santos R, Brasil P, Pacheco AG, Cruz OG, Honórito NA, et al. De la atención primaria a la hospitalización: señales clínicas de alarma del dengue grave en niños y adolescentes durante una epidemia en Río de Janeiro, Brasil. *Cad saúde Pública,* 2013;29(1):82-90. Acceso: 18/02/2018. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v29n1/10.pdf>
26. Yacoub S, Griffiths A, Chau TTH, Simmons C, Wills B, Wills B, et al. Cardiac function in Vietnamese patients with different dengue severity-grades. *Crit Care Med.* 2012; 40(2):477-83. Access: 2018/02/18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140416/>
27. Lugo S, Pavlicich V. Indicadores tempranos de dengue grave en pacientes hospitalizados. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):326-7. Acceso: 18/02/2018. Disponible en:

https://ac.els-cdn.com/S0370410616300547/1-s2.0-S0370410616300547-main.pdf?_tid=f079f7c3-1598-462a-9d1f51b569bddd3b&acdnat=1538415434_962a72e2d9aa25ef716cddca3b204d65

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Declaración de responsabilidad autoral

Arnaldo Izquierdo Estévez: participó en el diseño de la investigación, en el análisis e interpretación de los resultados y en la redacción del borrador. Tuvo a su cargo la recogida de datos y la redacción de la primera versión del documento final y su aprobación.

Eric Martínez Torres: participó en el diseño de la investigación, en el análisis e interpretación de los datos, en la revisión crítica de la versión final y su aprobación.