

Tratamiento del Shock por Dengue en la Unidad de Emergencias Pediátricas

Treatment of Dengue Shock in a Pediatric Emergency Unit

Ricardo Iramain^(1,2), Alfredo Jara⁽¹⁾, Laura Cardozo⁽¹⁾, Norma Bogado⁽¹⁾, Rocio Morinigo⁽¹⁾

RESUMEN

Introducción: La infección por el virus del dengue resulta en síndromes que varían en severidad y pronóstico, incluyendo el dengue febril, dengue hemorrágico, y shock por dengue, siendo éste último, la forma más severa de la enfermedad. **Objetivo:** Evaluar la efectividad y eficacia de un protocolo para el tratamiento del shock por Dengue compensado. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo. Se incluyó 130 pacientes, de 0 a 17 años, con signos clínicos tempranos de shock, hospitalizados en la Unidad de Urgencias en el periodo comprendido entre el 1 de Febrero 2011 hasta el 30 de Mayo de 2012. **Resultados:** Hubo predominio del género femenino con una razón de 1,6:1. La evolución de los datos clínicos al final del estudio mostró una disminución significativa del hematocrito ($p=0,007$), la frecuencia respiratoria ($p=0,00001$) y de la frecuencia cardíaca ($p=0,00002$). No se observó diferencia significativa entre los valores basales y finales del número de plaquetas ni de la presión arterial ($p>0,05$). La cantidad de bolos fluidicos administrados varió entre 1 y 2 bolos en el 66,3% de los casos. Se observó mejoría en el 91,6% de los casos; de los 8 pacientes que empeoraron su condición, 6 requirieron cuidados intensivos. **Conclusiones:** El protocolo utilizado es eficaz y seguro para el tratamiento del shock compensado.

Palabras clave: Dengue, shock dengue, dengue grave, terapia, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Infection by the dengue virus results in syndromes that vary in severity and prognosis, ranging from dengue fever to hemorrhagic dengue and dengue shock, with this last being the most severe. **Objective:** To assess the effectiveness and efficacy of a treatment protocol for compensated dengue shock. **Materials and Methods:** We conducted a prospective, observational, and descriptive study. We included 130 patients aged 0 to 17 years with early clinical signs of shock admitted to the emergency unit between February 1, 2011 and May 30, 2012. **Results:** Females predominated at a ratio of 1.6:1. Clinical data at the end of the study showed significant reduction in hematocrit ($p=0.007$), respiratory rate ($p=0.00001$), and heart rate ($p=0.00002$). No significant difference was seen between baseline and final values for platelet count or blood pressure ($p<0.05$). The number of fluid boluses administered varied from 1 to 2 in 66.3% of cases. Improvement was noted in 91.6% of cases; of the 8 patients whose condition worsened, 6 required intensive care. **Conclusions:** The protocol used is efficacious and safe for the treatment of compensated shock

Keywords: Dengue, dengue shock, severe dengue, treatment, children

1. Unidad de Urgencias. Cátedra de Pediatría. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo-Paraguay.

2. Instituto Privado del Niño. Asunción-Paraguay.

Correspondencia: Prof. Dr. Ricardo Iramain. Instituto Privado del Niño. Azara casi EE. UU. Asunción, Paraguay. E-mail: iramainricardo@gmail.com

Recibido: 21/12/12; Aceptado: 12/02/2013.

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos, particularmente por el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*. Predomina tanto en zonas tropicales y subtropicales y en áreas urbanas. En los últimos 15 años, ha habido un aumento dramático en la incidencia mundial del Dengue, en Paraguay en lo que va del año ya fueron notificados al Ministerio de Salud Pública más de 30.000 casos sospechosos de Dengue⁽¹⁾.

La infección por el virus del Dengue resulta en síndromes que varían en severidad y pronóstico, e incluye dengue febril, dengue hemorrágico, y shock por dengue, siendo este último, la forma más severa de la enfermedad. Todos son causados por el virus del Dengue pertenecientes a la familia Flaviviridae con cuatro serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4)^(2,3).

Más de 2.5 billones de personas están en riesgo de adquirir la infección en más de 100 países en todo el mundo, y cada año ocurre aproximadamente 50 millones de infecciones, con 500.000 casos de Dengue hemorrágico y con shock⁽⁴⁾.

Cerca de 95% de los casos se presentan en niños menores de 15 años de edad, el $\geq 5\%$ de todos los casos, corresponde a Dengue hemorrágico y con shock en infantes. En los niños mayores de un año de edad, las formas más severas de Dengue ocurren durante infecciones secundarias, a diferencia de lo que ocurre en infantes que se presentan durante infecciones primarias por el virus del Dengue^(5,6).

Las formas más graves son menos frecuente en infantes, pero cuando ocurre el riesgo de morir es más alto que en niños mayores^(7,8). El índice de letalidad en niños oscila entre $<1\%$ a 5% ^(9,10).

En el Dengue clásico febril, la sintomatología puede ser leve e inespecífica con fiebre, cefaleas, mialgias, artralgias, náuseas y vómitos, o incluso presentarse en forma asintomática y ser una fuente desconocida de difusión. El Dengue hemorrágico febril comienza generalmente con pequeños sangrados de encías, petequias, micro hematuria y ocasionalmente, con

hemorragias más severas, y evolucionar al síndrome de shock. Como ya fuera mencionado, el cuadro de shock, en general, aparece en una segunda infección y es más severo en niños. Se manifiesta por falla hemodinámica similar a cualquier otro tipo de shock y puede terminar en falla multiorgánica y muerte en el 5% de los menores de 15 años⁽¹¹⁾. De ser diagnosticado en forma temprana y con un correcto tratamiento, el paciente se recupera en 24 o 48 horas.

El tratamiento del shock por Dengue requiere de la administración inmediata de fluidos endovenosos. Pero, el manejo de las formas severas está aun basado en criterios extrapolados de otras causas de shock, y muchas veces sustentados en información empírica sin una sólida evidencia científica. Los fluidos más comúnmente utilizados en el manejo del Dengue incluye la rehidratación oral con soluciones conteniendo solutos, soluciones intravenosas tales como cristaloides (reposición de fluido isotónico) y coloides (equivalentes plasmáticos)^(12,13).

La fisiopatología del síndrome de shock por Dengue (SSD), corresponde a una vasculitis inmune con extravasación de plasma a los tejidos; es un shock vasoconstrictor, por lo que la fluídoterapia lenta y en cantidades bien dosificadas, es relevante para el éxito del tratamiento⁽¹⁴⁾. El tipo (coloides o cristaloides) y la cantidad de fluidos a utilizar es controversial⁽¹⁵⁾ y ello, junto a la importancia que ha tomado el Dengue en Paraguay, motivó la realización de este estudio, a fin de evaluar cuál ha sido la evolución de los casos de Dengue con shock compensado en la Unidad de Urgencias, e investigar la efectividad de un esquema de hidratación en dicho contexto clínico. Así mismo, determinar que controles de las constantes vitales son más adecuados para monitorear la etapa de recuperación del cuadro clínico de shock.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo prospectivo, realizado en el periodo comprendido del 1 de Febrero del 2011 hasta el 30 de Mayo del 2012 en la Unidad de Urgencias de la Cátedra de Pediatría,

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UNA y en el Instituto Privado del Niño. Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes con síndrome febril agudo y manifestaciones compatibles con Dengue, cuya información clínica permitió clasificar la severidad de la enfermedad en el Grupo B2 del Protocolo de Dengue del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, es decir con signos tempranos de shock, entendiéndose como tal, relleno capilar lento >2 segundos, pulsos débiles, miembros fríos, taquicardia, o frecuencia cardíaca normal o bradicardia sinusal y presión arterial conservada. La información clínica se obtuvo de una ficha de registro clínico para Dengue disponible en la Unidad.

Laboratorio: En la atención inicial de urgencias y durante el periodo de hospitalización, se determinaron los valores laboratoriales de Hto y recuento de plaquetas cada seis horas. Los signos vitales fueron registrados cada tres horas hasta la estabilización del paciente. El tipo, frecuencia y cantidad de fluidos administrados fueron asentados en una hoja de registro, para calcular la cantidad de fluido intravenoso por kilogramo de peso suministrado por 24 hs y para determinar si fue suficiente la reposición de volumen y evitar sobrecarga de líquido. La frecuencia y el volumen de orina fueron también registrados.

Tratamiento: El esquema utilizado fue como sigue: En la reposición de líquidos por vía intravenosa (IV) hemos utilizado soluciones cristaloides, como solución salina isotónica al 0.9%, u otra, en forma lenta y en cantidades pequeñas, entendiéndose que según la fisiopatología, se trata de un shock vasoconstrictor cuyo principal riesgo en la resucitación fluidica es la sobrecarga de líquidos que atenta con los buenos resultados y sobrevivencia^(14,15). Se inició con la administración de 10 ml/kg hasta lograr la estabilización, desapareciendo los signos incipientes de shock. Una vez que el paciente se ha estabilizado, se continuó con solución salina, según el peso del paciente administrado según el siguiente esquema.

- 7 ml/kg/hora (≤ 15 kg) o 5 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas

- 5 ml/kg/hora (≤ 15 kg) o 3 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas

- Si el paciente sigue estable, se cambia a hidratación de mantenimiento.

- Si aparecían signos de choque, se repiten las cargas cada 20 minutos con posterior re-evaluación de los aspectos clínicos. Se asegura la administración de la cantidad mínima necesaria para mantener la adecuada perfusión y una diuresis adecuada (0.5 ml x kg x hora). Una vez compensado el paciente, se continua esta administración de líquidos por vía IV durante 48 horas. En caso de empeoramiento clínico o elevación del hematocrito, se aumenta la dosis de cristaloides IV a 10 ml x kg de peso por hora hasta la estabilización del paciente o hasta su remisión a una unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tratamiento del shock: El plan de acción para tratar a los pacientes con choque compensado fue el siguiente dentro del Grupo B2.

Se inicia la reanimación con líquidos intravenosos con soluciones isotónicas de cristaloides, 10 ml/kg por hora durante una hora. Luego, de evaluar nuevamente la condición del paciente (signos vitales, tiempo de llenado capilar, hematocrito, producción de orina), se procedía de la siguiente manera: Si la condición del paciente mejoraba, los líquidos intravenosos lo reducíamos gradualmente, según el peso del paciente (mayor o menor a 15 kilos) de 7 o 5 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas, luego a 5 o 3 ml/kg por hora durante 2 a 4 horas, luego a 2 – 3 ml/kg por hora, y luego según el estado hemodinámico, el cual puede mantenerse hasta por 24–48 horas.

Si los signos vitales todavía se encontraban inestables (es decir, el shock persiste), se controlaba el valor del hematocrito después del primer bolo. Si el hematocrito aumentaba o permanecía elevado ($> 50\%$), se suministraba un segundo bolo de solución de cristaloides a 10–20 ml/kg por hora durante una hora.

Si después de este segundo bolo se observaba mejoría, reducíamos la tasa a 7 – 10 ml/kg por hora durante 1 a 2 horas y luego continuábamos la reducción, según lo indicado anteriormente. Si el valor del hematocrito disminuía más en comparación con el valor del hematocrito inicial

(caída del Hto >40% y/o Hb <10 gr/dl), esto nos indicaba sangrado activo importante grave y por lo tanto la necesidad de practicar pruebas de compatibilidad sanguínea para transfundir sangre con carácter de urgencia.

Como en el shock por Dengue hay un escape capilar lento, se puede requerir la administración más bolos de soluciones de cristaloideas durante las próximas 24 a 48 horas.

Análisis estadístico: La información demográfica, clínica y laboratorial de los pacientes, fue almacenada en una base de datos electrónica (Microsoft Excel 97, Microsoft Corp.) y analizadas por el paquete estadístico Epi-Info 2000, versión 1.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA). Se utilizó la prueba estadística ANOVA, una vía para comparar las medias de los resultados de laboratorio y signos vitales en diferentes momentos de la evolución del paciente, considerándose con significancia estadística cuando el valor de la p era menor a 0,05.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 130 casos de Dengue hospitalizados en la Unidad de Urgencias, rango de edad entre 0 a 17 años, la mediana de edad fue de 10 años. Se observó predominancia en el grupo etario entre 11 a 15 años (37,9%), seguido de 5 a 10 años (32,6%), hubo menor proporción de niños menores de un año. Se observa un predominio del género femenino con una razón de 1,6:1. El 26% de los casos se presentó con cuadro hemorrágico y en el 45% se observó manifestaciones gastrointestinales. La hospitalización se produjo en la mayoría de los casos entre el tercer y cuarto día de fiebre (50%) (*Tabla 1*).

El tratamiento administrado fue de: 7 ml/kp/hora (<15kg) por 2 horas, 5 ml/kp/hora (<15 kg) por 2 horas en 19 casos y de 5 ml/kp/hora (>15 kg) por 2 horas; 3 ml/kp/hora (>15 kg) por 2 horas en 111 casos. La cantidad de bolos administrados varió entre 0 y 8, siendo entre 1 y 2 bolos (66,3%) las más frecuentes (*Tabla 2*).

Los datos clínicos y laboratoriales basales se muestran en la (*Tabla 3*).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con Dengue, n=130.

Características	
Edad - años	
Mediana (rango)	10 (0 - 17)
< 1	4 (4,2%)
1 - 4	14 (14,7%)
5 - 10	31 (32,6%)
11 - 15	36 (37,9%)
> 15	8 (8,4%)
SD	2(2,1%)
Femenino/Masculino	59/36 /1,6:1
Cuadro hemorrágico	25 (26%)
Dolor abdominal y/o vómitos	43 (45%)
Evolución de fiebre - días	
< 1	7 (7,4)
1	10 (10,5)
2	15 (15,8)
3	28 (29,5)
4	19 (20,0)
5	12 (12,6)
6 - 8	4 (4,2)

Tabla 2. Manejo de los pacientes con Dengue, n= 130.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Esquema		
< 15kg de peso	19	14,6
> 15kg de peso	111	85,4
N° de bolsos (10ml/kp)		
Uno	36	27,7
Dos	48	36,9
Tres	23	17,7
Cuatro	6	4,6
Cinco	6	4,6
Seis	6	4,6
Siete-diez	5	3,8

Tabla 3. Datos clínicos y laboratoriales basales, n=130.

Temperatura - °C	
Mediana (rango)	37°C (36°C - 39,8°C)
Frecuencia cardíaca - pulsos/min	
Mediana (rango)	98 (61 - 190)
Presión arterial sistólica - mm Hg	
Mediana (rango)	106 (70 - 140)
Presión arterial diastólica - mm Hg	
Mediana (rango)	70 (20 - 101)
Frecuencia respiratoria - respiraciones/min	
Mediana (rango)	24 (14 - 54)
Hematocrito - %	
Mediana (rango)	39 (22 - 52)
Recuento de plaquetas por mm ³	
Mediana (rango)	190,000 (10,000 - 547,000)
< 100.000	17 (17,8%)

La evolución de los valores del hematocrito y plaquetas se muestran en la *figura 1*.

La evolución de los datos clínicos (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca presión arterial, se muestran en la *figura 2*. Al final del estudio se

observó disminución significativa de la frecuencia respiratoria ($p = 0,00001$) y de la frecuencia cardíaca ($p = 0,00002$). No se observó diferencia significativa entre los valores basales y finales de la presión arterial.

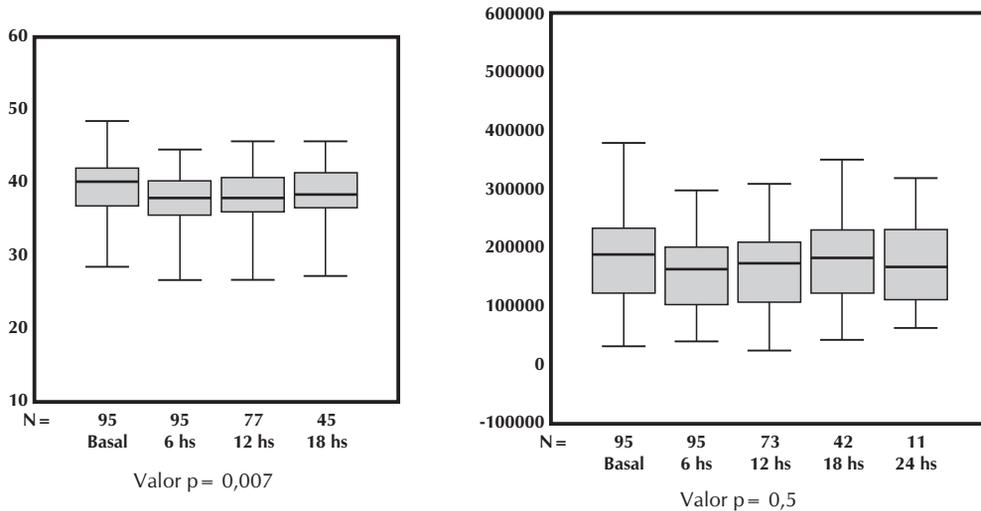


Figura 1. Evolución de los datos laboratoriales, n= 130.

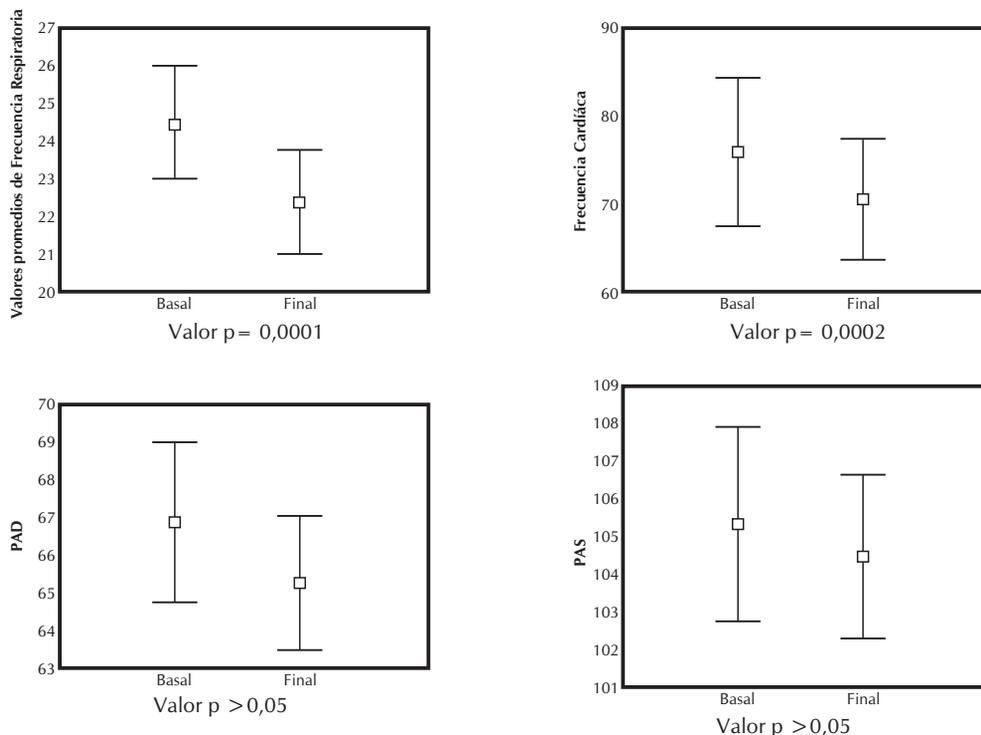


Figura 2. Evolución de los datos clínicos, n= 130.

Se observó mejoría en el 93,1% de los casos; de los 9 pacientes que empeoraron su condición, 7 requirieron cuidados intensivos. Dos pacientes al inicio de la evaluación clínica llenaron los criterios de inclusión, mejoraron con la primera carga de

crystaloides, pero luego presentaron datos clínicos de hipotensión transitoria que al compensarse con la segunda carga de crystaloides no se vio necesaria su traslado a Terapia Intensiva, si bien han sido registrados, fueron excluidos del trabajo (*Tabla 4*).

Tabla 4. Evolución clínica de los pacientes con shock, n=130.

Variable	N	%
Evolución clínica		
Mejóro	121	93,1
Empeoró	9	6,9
Requirió UTI		
No	123	94,6
Si	7	5,4

DISCUSIÓN

La infección por el virus del Dengue representa un mayor desafío para los clínicos de áreas endémicas. La comprensión inadecuada de la fisiopatología de la forma severa de la infección^(16,17), la ausencia de un tratamiento específico, sobresaturación de los hospitales, pocas facilidades laboratoriales, retardo en las hospitalizaciones debido a la ignorancia de los pacientes y retardo en el diagnóstico contribuyen a su alta morbilidad y mortalidad.

La principal característica que distingue el Dengue febril del Shock por Dengue es la permeabilidad vascular clínicamente significativa que se presenta por lo general entre el tercer y el sexto día de la enfermedad, y que resulta en la pérdida de plasma del espacio intravascular a los espacios extravasculares⁽¹⁸⁾. Sin embargo el shock por Dengue sin ser hemorrágico, puede ser muy severo⁽¹⁵⁾.

Es así que se producen pérdidas de plasma, shock hipovolémico, que puede progresar rápidamente hacia el shock profundo. El paciente en esta situación puede tener un desenlace fatal dentro de las 12–24 horas si no se le administra rápidamente un tratamiento apropiado, que consiste en reposición de líquido. La reposición temprana y efectiva de la pérdida de plasma con cristaloides, o eventualmente soluciones coloidales son desenlaces favorables en la mayoría de los pacientes⁽¹⁹⁾.

La taquicardia es uno de los signos muy sensibles al shock. Ha sido descrita en el SSD por Sideridis et-al⁽²⁰⁾ y Singh et-al⁽²¹⁾ una relativa bradicardia. En nuestro estudio se constató la reducción de la

frecuencia cardiaca posterior a la fluidoterapia. El descenso de la frecuencia cardiaca, estudiada por Ngo et-al⁽²²⁾ han demostrado que es un signo de eficacia del tratamiento, lo mismo que la elevación de la presión sistólica (PS) – presión diastólica (PD) que es un signo de eficacia del tratamiento, sin embargo en nuestro estudio no hubo impacto sobre la presión arterial. De hecho nuestros pacientes enrolados pertenecían a un cuadro de shock compensado, es decir con presión arterial normal, debido a que nuestro objetivo fue hacer un diagnóstico temprano del estado de shock y por lo tanto un tratamiento precoz. Hemos tenido 2 pacientes que al inicio de la evaluación clínica llenaron los criterios de inclusión, mejoraron con la primera carga de cristaloides, pero luego presentaron datos clínicos de hipotensión transitoria que al compensarse con la segunda carga de cristaloides no fue necesario su traslado a Terapia Intensiva, si bien han sido registrados, fueron excluidos del trabajo.

El manejo utilizado en nuestra casuística fue eficaz para la recuperación de los casos de Dengue con shock temprano. Los casos graves, los cuáles se han tenido que remitir a Terapia Intensiva, fueron aquellos pacientes que procedían de otro centros donde no se había realizado la reanimación fluidica adecuada y por lo tanto debían ser tratados como shock descompensando, con trastornos hemodinámicos importantes. Algunos de ellos debieron recibir varias cargas entre 6 a 8 expansiones a 10 ml/kp hasta conseguir lugar en Terapia Intensiva.

La causa de falla respiratoria aguda en los pacientes con Dengue es generalmente causado por la administración de fluidos intravenosos en forma muy rápida o por un periodo de tiempo muy largo. El edema pulmonar puede ocurrir con la finalización repentina de la fuga capilar, si la administración de líquidos por vía intravenosa continua. Con capilares normales, el cuerpo comienza el proceso de reabsorber líquidos desde el compartimento extracelular. Lum L y otros describieron el síndrome de distrés respiratorio agudo en tres pacientes con Dengue hemorrágico con shock prolongado y la hipoxia tisular cuando se administraron cristaloides en forma muy rápida⁽²³⁾.

Estos pacientes se volvieron hipoxémicos y requirieron la ventilación con presión positiva. El derrame pleural extenso y la ascitis pueden comprimir los pulmones y limitar el movimiento del diafragma, lo que resulta en insuficiencia respiratoria.

Las directrices de la OMS del 2009 recomiendan la terapia de fluidos orales y electrolitos durante la fase febril y en pacientes con sudoración excesiva, vómitos y diarrea, y en aquellos con evidencia de pérdida de plasma diagnosticada por un aumento de la hemoglobina y el hematocrito. Las directrices recomiendan que el líquido a ser reemplazado inicialmente sean cristaloideos isotónicos tales como solución salina normal al 0,9% y solución lactato Ringer, que tienen una composición equivalente al fluido de plasma.

En un estudio aleatorizado doble ciego, en el que se comparaba la eficacia de cuatro fluidos intravenosos (dextrano, gelatina, lactato Ringer, y solución salina) para la resucitación inicial de 230 niños vietnamitas de más de un año de edad con DSS, no se mostró una clara ventaja de ninguno de los cuatro fluidos. El factor más importante para determinar la respuesta clínica fue la presión de pulso en la presentación⁽²²⁾.

Muchas de las 320 muertes que ocurrieron en la epidemia de Dengue en Sri Lanka, fueron relacionados a un manejo inadecuado del fluido llevando a sobrecarga de líquido, sumado a la miocarditis relacionado a falla cardíaca y falla hepática aguda⁽²⁴⁾.

El presente estudio hace hincapié en que la reposición de líquidos en los niños con las formas severas de la infección por Dengue es un desafío para el manejo clínico adecuado. Los líquidos por vía intravenosa deben administrarse con especial cuidado para evitar la sobrecarga de líquidos. Esto

implica seguir los procedimientos establecidos para el uso de soluciones cristaloideas, coloidales y las transfusiones de sangre, porque el escape capilar en el shock por Dengue es lento y puede continuar por 24 a 36 hrs con intermitente periodos de grandes escapes de fluidos.

En la segunda fase de la terapia fluídica es necesario mantener una normovolemia intentando igualar la infusión de fluidos a las pérdidas continuas⁽¹⁵⁾. También hemos estado atentos permanentemente, al diagnóstico diferencial con el shock séptico, dado que existen algunas similitudes en el contexto clínico, pero que se impone hacer una rápida identificación por la implicancia terapéutica, este tipo de shock es fundamentalmente vasodilatador⁽²⁵⁾, lo cual no siempre es fácil, pero que es importante hacerlo por las implicancias terapéuticas que ello acarrea.

La presentación de la fiebre y el momento del shock es otro dato de relevancia clínica, si bien no ha sido el objetivo del trabajo, debemos tener en cuenta que no siempre se cumple el concepto clásico, de que el periodo de shock se pueda presentar luego del 4º a 5º día de fiebre. En este estudio se ha evidenciado que ello puede ocurrir antes.

Basados en nuestros hallazgos se desprende que no todos los pacientes que se encuentren en estado de shock, deben ser trasladados a terapia Intensiva. De esta forma optimizaremos nuestros recursos humanos y de infraestructura en las instituciones públicas. En la Unidad de Urgencias, haciendo el diagnóstico precoz del shock por Dengue, con presión arterial compensada, e instituyendo un manejo adecuado, es posible brindar una terapéutica basada en la seguridad del paciente que a su vez reduzca la morbimortalidad de los niños, esto evitará el temible desarrollo de las complicaciones graves.

REFERENCIAS

1. Dengue: situación epidemiológica. Boletín Epidemiológico Semanal. 2001; 22:8-11. Disponible en: http://www.vigisalud.gov.py/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=12&Itemid=140
2. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11:480-96.
3. World Health Organization. Dengue Hemorrhagic

- Fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2^a ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
4. World Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Geneva: WHO; 2002.
 5. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et-al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1474-79.
 6. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, et-al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis.* 2004;189(2):221-32.
 7. Hadinegoro SR, Purwanto SH, Chatab F. Dengue shock syndrome: clinical manifestations, management and outcome-a hospital-based study in Jakarta, Indonesia. *Dengue Bull.* 1999;23:105-106.
 8. Hongsiriwon S. Dengue hemorrhagic fever in infants. *Southeast. Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:49-55.
 9. Lan NT, Hung NT, Ha DQ, Phuong BT, Lien LB, Tuan LA, et-al. Treatment of dengue haemorrhagic fever at Childrens Hospital No 1, Ho Chi Minh City, 1991-1996. *Dengue Bull.* 1998;22:150-61.
 10. Hung NT, Lan NT. Improvement of case management: a key factor to reduce case-fatality rate of dengue hemorrhagic fever in southern Vietnam. *Dengue Bull.* 2003;22:144-48.
 11. Centers for Diseases Control. Dengue & DHF, dengue and dengue hemorrhagic fever: information for Health Care Practitioners. Atlanta: CDC; 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/dengue-hcp.htm>
 12. WHO. Guidelines for treatment of dengue fever/dengue haemorrhagic fever in small hospitals. New Delhi: WHO; 1999.
 13. WHO. TDR: dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Washington: WHO; 2009.
 14. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, et-al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):787-94.
 15. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Eng J Med.* 2005;353(9):877-89.
 16. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:33-42.
 17. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53:287-99.
 18. World Health Organization. Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.
 19. Nimmannitya S, Gubler DJ, Kuno G, eds. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis and management. Wallingford, United Kingdom: CAB International; 1997.
 20. Sideridis K, Canario D, Cunha BA. Dengue fever: diagnostic importance of a camelback fever pattern. *Heart Lung.* 2003;32(6):414-18.
 21. Singh R, Uttam R, Khilnani P. Viral Hemorrhagic Fever: management in Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2002;6(2):103-20.
 22. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et-al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis.* 2001;32:204-13.
 23. Lum L, Thong MK, Cheak YK, Lam SK. Dengue associated with adult respiratory distress syndrome. *Ann Trop Pediatr.* 1995;15:335-39.
 24. Premaratna R, Livanaarachchi E, Weerasinghe M, de Silva HJ. Should colloid boluses be prioritized over crystalloid boluses for the management of dengue shock syndrome in the presence of ascites and pleural effusions?. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:52.
 25. Ranjit S, Kisoorn N, Gandhi D, Dayal A, Rajeshwari N, Kamath SR. Early differentiation between dengue and septic shock by comparison of admission hemodynamic, clinical, and laboratory variables: a pilot study. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23(6):368-75.