





Artículo Original

Fisiopatología del dengue e importancia del reconocimiento precoz del shock en pediatría

[Pathophysiology of dengue and the importance of early recognition of shock in pediatrics]

Johana Marcela Morán Fernández^{1,2} , Jenny Adriana Morán-Fernández^{3,4} , Juan Pablo Rojas-Hernández^{5,4} , José Brea del Castillo^{6,7} 

1. Programa de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; 2. Departamento de Genética Médica, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; 3. Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; 4. Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED. Cali, Colombia; 5. Universidad El Bosque, Magíster en Epidemiología, Universidad Libre, Cali, Colombia; 6. Facultad de Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico de Santo Domingo, INTEC, Republica Dominicana; 7. Centro de Investigación, Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza, Santo Domingo, República Dominicana.

Correspondencia: Johana Marcela Morán Fernández / **Email:** johanam-moranf@unilibre.edu.co

Recibido: 8 de febrero de 2025

Aceptado: 23 de septiembre de 2025

Publicado: 30 de diciembre de 2025

Palabras clave: Dengue grave, shock, patogénesis, predictor de mortalidad, pediatría

Keywords: Severe dengue, shock, etiology, mortality predictor, pediatrics

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI:
10.37980/im.journal.rssp.es.20252525

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

Revistas Médicas

Resumen

Antecedentes: El dengue es la enfermedad arboviral más prevalente a nivel mundial transmitida por la picadura del mosquito hembra *Aedes* spp. La carga más significativa se ha observado en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Los factores ambientales influyen en la propagación y exposición al virus en áreas endémicas. Aunque la mayoría de los casos presentan síntomas leves a moderados, un porcentaje puede desarrollar enfermedad grave. Los mecanismos subyacentes aún no están completamente claros, se sugiere que una activación inmunitaria excesiva mediada por citocinas podría ser responsable de los principales hallazgos en pacientes críticos. Las pautas de la Organización Mundial de la Salud ofrecen recomendaciones sobre la identificación temprana y el tratamiento del dengue grave no obstante, la mortalidad podría estar relacionada con la dificultad para reconocer los signos tempranos de shock, la gravedad de la enfermedad y las complicaciones del tratamiento. **Objetivo:** Analizar la evidencia reciente sobre la fisiopatología del dengue y la importancia del reconocimiento precoz del shock en pacientes pediátricos, mediante una revisión de artículos publicados en los últimos 5 años en PubMed y, de manera complementaria, en SciELO. **Conclusiones:** La progresión hacia dengue grave en niños involucra factores virales, inmunológicos, del huésped y ambientales. La combinación de marcadores clínicos, fisiológicos y de laboratorio puede mejorar la detección temprana y guiar intervenciones oportunas, aunque se requieren más estudios que validen estos predictores y desarrollen modelos de riesgo más completos.

Abstract

Background: Dengue is the most prevalent arboviral disease worldwide transmitted by the bite of the female mosquito *Aedes* spp. The most significant burden has been observed in children, adolescents and young adults. Environmental factors influence the spread and exposure to the virus in endemic areas. Although most cases present mild to moderate symptoms, a percentage may develop severe disease. The underlying mechanisms are still not completely clear, it is suggested that excessive cytokine-mediated immune activation could be responsible for the main findings in critically ill patients. World Health Organization guidelines offer recommendations on early identification and treatment of severe dengue. However, mortality could be related to the difficulty in recognizing early signs of shock, the severity of the disease, and complications of treatment. **Objective:** To analyze recent evidence on the pathophysiology of dengue and the importance of early recognition of shock in pediatric patients, through a review of articles published in the last five years in PubMed and, complementarily, in SciELO. **Conclusions:** The progression to severe dengue in children involves viral, immunological, host, and environmental factors. Combining clinical, physiological, and laboratory markers may improve early detection and guide timely interventions, although further studies are needed to validate these predictors and develop more comprehensive risk models.

INTRODUCCIÓN

El dengue, enfermedad arboviral más común, es provocada por cuatro virus de la familia (serotipos DENV1-4), transmitida por mosquitos hembra de *Aedes spp* infectados. Con aproximadamente 390 millones de infecciones y 20,000 muertes anuales. En tres décadas, la incidencia casi se ha duplicado y se espera que continúe aumentando en Asia, África subsahariana y América Latina. Casi la mitad de la población mundial vive en áreas propensas al dengue, afectando principalmente a niños y adultos jóvenes [1].

A la semana epidemiológica 34 del 2025, se reportan en la Región de las Américas un total de 3,740,133 casos sospechosos (368 casos por 100,000 hab.), de estos 1,506,903 casos (40%) fueron confirmados por laboratorio y 5,907 (0.2%) fueron clasificados como dengue grave. Se registraron un total de 1,886 muertes por dengue, para una letalidad del 0.050% [2].

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en 2024 se alcanzó un récord histórico con más de 13 millones de casos sospechosos, una cifra que superó ampliamente los registros de 2023 y 2022 [3]. De este total, más de 21.000 correspondieron a formas graves de la enfermedad y se notificaron más de 7.700 defunciones. Argentina, Brasil, Colombia y México concentraron el 90% de los casos y el 88% de las muertes, siendo Brasil el país con mayor número de afectados. A pesar de que el dengue afecta a todos los grupos de edad, se documentó un riesgo particularmente elevado en la población infantil, en países como Guatemala, los niños constituyeron el 70% de los fallecimientos vinculados a la enfermedad, mientras que, en México y Costa Rica, los menores de 15 años representaron más de un tercio de los casos graves [4].

En regiones como el sudeste asiático y países suramericanos como Brasil y Colombia, se ha observado un aumento significativo en la incidencia de dengue grave y las muertes en menores de 15 años en las últimas décadas. Diversos estudios y metaanálisis coinciden en que los niños presentan una mayor frecuencia de formas graves en comparación con los adultos, lo que se ha asociado tanto a facto-

res inmunológicos como a la dificultad de reconocer tempranamente los síntomas [5,6].

Factores como aguas estancadas, falta de agua potable, temperatura, lluvia, humedad, urbanización sin planificación, aumento poblacional, migración, pobreza y viajes favorecen la proliferación del dengue, así mismo el cambio climático intensifica la transmisión y expande el rango del *Aedes aegypti* [7].

Aunque existen diversos enfoques diagnósticos, no existe un método preciso para anticipar la gravedad del dengue en fases iniciales. Es crucial identificar síntomas y signos tempranos, así como marcadores de laboratorio, que permitan predecir esta progresión hacia formas graves, evitar hospitalizaciones, disminuir la carga de la enfermedad y controlar complicaciones del shock por dengue [1,8].

El objetivo del presente artículo es revisar críticamente la evidencia reciente acerca de la fisiopatología del dengue y la importancia del reconocimiento precoz del shock en paciente pediátrico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la preparación de esta revisión narrativa de la literatura, se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed, utilizando términos MeSH y palabras clave en texto libre en combinaciones específicas. De manera complementaria, se consultó la base de datos SciELO, con el fin de incluir literatura regional relevante para el contexto latinoamericano, particularmente en lo referente a epidemiología y características clínicas en población infantil, lo que permitió integrar tanto la evidencia internacional como estudios de importancia local no disponibles en PubMed. En lugar de realizar búsquedas con palabras aisladas como "dengue" o "fisiopatología", se emplearon combinaciones de términos relacionados, tales como: Dengue, severe dengue, shock, etiology, pediatrics, physiopathology, arterial hypotension, mortality predictor, perfusion disorders and children, utilizando operadores booleanos OR y AND. Se aplicaron filtros para limitar la búsqueda a artículos publicados en los últimos 5 años, la búsqueda está actualizada hasta el 17 de septiembre de 2025 en idiomas inglés y es-

pañol. Se consultaron también libros especializados y documentos de páginas oficiales para complementar la información sobre aspectos fisiopatológicos y clínicos que no siempre están disponibles en artículos científicos. Asimismo, se incluyeron documentos de organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el fin de aportar datos epidemiológicos actuales. La búsqueda inicial resultó en 356 artículos. Posteriormente, se realizó una preselección de 94 artículos, eliminando duplicados, excluyendo aquellos en otros idiomas que no fueran inglés o español, así como los centrados predominantemente en adultos. Se excluyeron artículos incompletos, literatura gris (definida como información académica o científica no publicada a través de canales editoriales convencionales y sin revisión por pares formal) y estudios que no cumplieran con requisitos metodológicos. Finalmente, tras una revisión exhaustiva de títulos, resúmenes, y textos completos, se seleccionaron 46 artículos para ser incluidos en esta revisión narrativa. Estos artículos fueron evaluados en términos de calidad metodológica, relevancia temática y aplicabilidad clínica. La selección de los estudios se realizó de manera transparente y sistemática, siguiendo un enfoque que asegura la representatividad y calidad de los artículos seleccionados.

RESULTADOS

La incidencia del dengue es difícil precisar, pero se estiman entre 284 y 528 millones de infecciones anuales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 500,000 personas requieren hospitalización anual por dengue grave, y el 2.5% de los hospitalizados fallecen por complicaciones [2].

Afecta a la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales del mundo, principalmente en el Caribe, Asia Central y Sudoriental y América del Sur [5]. El control efectivo del vector aún no se ha logrado [9]. En 2019, el dengue provocó grandes brotes en Asia y América. Los países con mayor número de casos incluyeron Filipinas, Vietnam y Malasia, y en las Américas sumó 3.1 millones de casos. El año 2022 destacó con más de 4.1 millones de casos y 4.099 muertes a nivel global, los países más afecta-

dos fueron Brasil, Vietnam, Filipinas, Indonesia e India, que concentraron la mayoría de los casos y muertes.

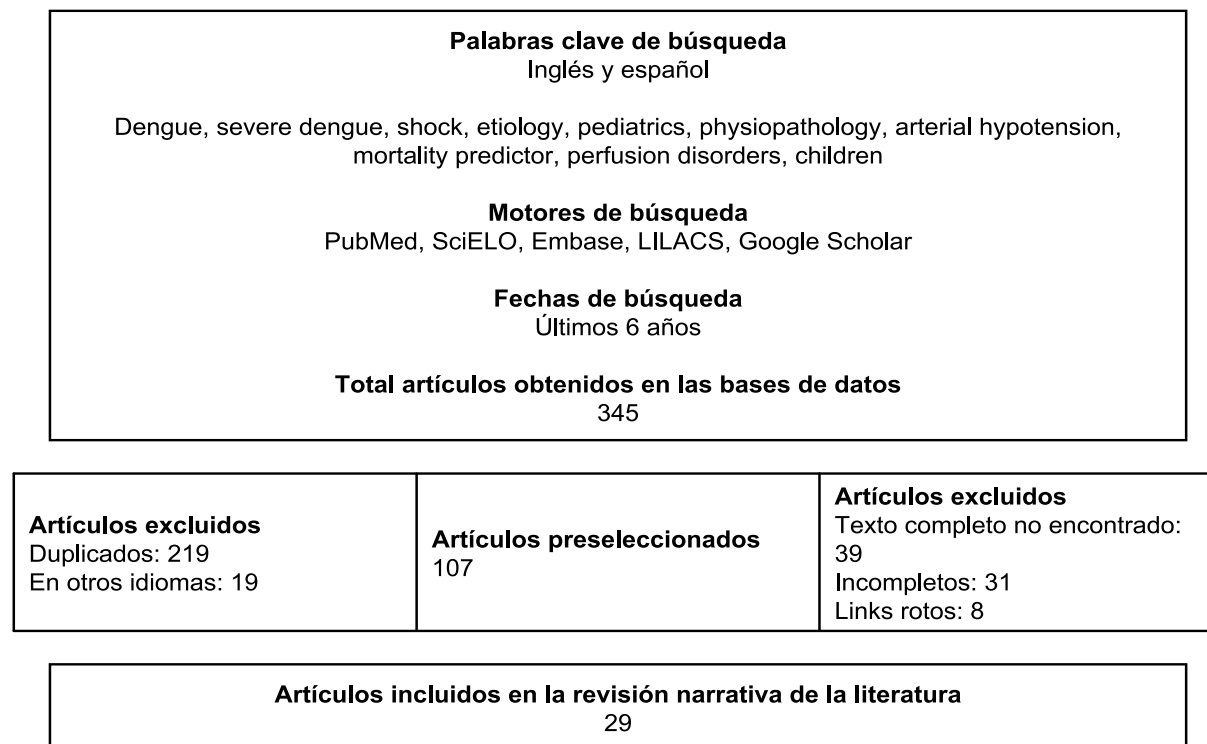
A nivel de las Américas, a través de los años los casos de dengue han aumentado drásticamente, pasando de 1.5 millones en los años 80 a 16.2 millones en la década 2010-2019. América del Sur fue responsable del 84% de los casos reportados entre 2014 y 2022. En 2022, Brasil (84.3%), Perú y Colombia fueron los países con más casos en la región, siendo Brasil y Colombia los que registraron el mayor número de casos graves [10–12].

Las cifras de 2024 representan un aumento del 230% en comparación con el mismo período en 2023 y superan la cifra más alta jamás registrada en un solo año. A principios de 2024, Puerto Rico declaró el dengue como emergencia de salud pública, y los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades emitieron una alerta sanitaria sobre un mayor riesgo de virus del dengue en el país. La incidencia del dengue también aumentó en gran parte de Asia en 2024, y en la región del Mediterráneo Oriental [13].

Respecto a los diferentes grupos etarios afectados por el dengue, se reporta que, en el sudeste asiático, más niños han sufrido de dengue grave. En Brasil desde 2008 y en Colombia desde 2010, se han incrementado los casos de dengue, dengue grave y las muertes en menores de 15 años [5]. Desde entonces, el 50% de los casos con dengue grave en Colombia ocurrieron en menores de 15 años [14, 15].

En Medellín, Colombia, un estudio de 2021 mostró que los años 2010 y 2016 hubo brotes de dengue, alcanzando una tasa de incidencia hasta 656,37 por 100,000 habitantes, más del triple del promedio de 203,69 y más de ocho veces la incidencia promedio de 74,72 durante los años sin brotes [14]. Velandia-Romero y colaboradores publicaron un estudio de seroprevalencia en 2020, realizado en áreas rurales y urbanas de Colombia, se encontró que niños entre 4 y 11 años presentaron seroprevalencia de 85% [10,16].

Un metaanálisis publicado en 2025 reveló una mayor incidencia general de dengue grave en pacien-

Figura 1. Criterios de búsqueda y selección de la literatura.

Fuente: Los autores.

tes pediátricos (8,2%) en comparación con los adultos (4,6%), así mismo que las manifestaciones graves fueron más frecuentes en los niños como daño hepático y shock, que podría estar relacionado con la inmadurez inmunológica en los niños y con la dificultad para reconocer de manera temprana los síntomas, lo cual retrasa el diagnóstico y aumenta el riesgo de progresión a dengue grave. Esto resalta la necesidad de implementar protocolos de manejo específicos para el dengue pediátrico y de fortalecer los sistemas de alerta temprana [6].

Fisiopatología

El virus del dengue (DENV), tiene un genoma de ARN monocatenario que codifica 10 proteínas: 3 estructurales (membrana: M, envoltura: E, y cápside: C) y 7 no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5), esenciales para la replicación del ARN. El virión maduro tiene una capa exterior icosaédrica de bicapa lipídica con proteínas M y E, y un núcleo de nucleocápside desorganizado, compuesto por proteínas C que encapsulan el ARN genómico [17].

Aunque todos los serotipos pueden causar enfermedad grave, algunos genotipos, como la cepa DENV2, se asocian con mayor gravedad y han causado brotes masivos y letales, aunque la mayoría de los infectados desarrollaron enfermedad leve, lo que sugiere que la interacción virus-huésped influye en la patogénesis [18–21].

El DENV se inyecta por la picadura del mosquito hembra infectado y llega al torrente sanguíneo. Infecta células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas y de Langerhans), que migran a los ganglios linfáticos para iniciar nuevas infecciones, causando viremia. El período de incubación es de 3 a 10 días [17].

La proteína E facilita la fusión viral con la célula huésped, permitiendo la entrada del virus. Tras la endocitosis, la nucleocápside viral se libera y el ARN monocatenario se traduce en una poliproteína que se escinde mediante las proteínas NS2B/NS3. Luego, la transcripción inicia en el retículo endoplásmico (RE). Las proteínas NS1 se producen y liberan de la célula huésped, induciendo una res-

puesta inflamatoria de las citoquinas. Esta etapa corresponde a la primera fase clínica: fase febril. Posteriormente, el paciente progresa a una fase crítica, con aumento de la permeabilidad vascular, antes de entrar en la fase de convalecencia [11,17].

Aún se desconoce la razón exacta de la progresión a la gravedad, diferentes estudios mencionan el concepto de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos, como el principal factor contribuyente a la gravedad del dengue. Tras una primera infección, se desarrolla una inmunidad específica duradera contra el tipo de virus responsable (inmunidad homotípica), junto con una protección cruzada breve contra otros tipos (inmunidad heterotípica). Los anticuerpos neutralizantes contra el tipo primario ofrecen protección prolongada contra este en específico. Sin embargo, en una segunda infección con un tipo diferente, los anticuerpos producidos a partir de la infección primaria tienen la capacidad de unirse al virus, pero carecen de la capacidad de neutralizarlo, estos anticuerpos de reactividad cruzada forman complejos virus-anticuerpo infecciosos que son capaces de unirse y entrar en las células que presentan los receptores Fcy, como monocitos, macrófagos y células dendríticas, mejorando así la producción viral y dando lugar a cargas virales más altas, además se activa el sistema de complemento, reduciendo niveles de C3 y aumentando anafilatoxinas C3a y C5a, que actúan en el endotelio y contribuyen a la pérdida de líquido vascular. Este proceso agrava la infección al permitir que el virus infecte más células huésped [17,18,22].

Cuando el virus invade las células, estas desencadenan una fuerte respuesta que activa múltiples cascadas inflamatorias. Al mismo tiempo, una respuesta débil entre las células T previamente activadas y la infección del nuevo tipo de virus induce la producción de citocinas proinflamatorias, como el interferón (INF)- α , INF- β e INF- γ .

Esta liberación de citocinas se exagera por la proteína NS1, que, con los anticuerpos no neutralizantes, estimula la liberación de NF- κ B, dando lugar a lo que se conoce como una "tormenta de citocinas" [11,17].

Otro aspecto, que se ha relacionado con la severidad del dengue, es la variabilidad genética y la patogenicidad de las cepas del virus. La proteína NS1 del virus juega un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad grave al interactuar con el endotelio vascular, induce su hiperpermeabilidad y la fuga de plasma, aunque el mecanismo exacto aún no se comprende completamente, investigaciones muestran que la activación de TLR4 y la secreción de interleucina IL-1 β e IL-6 pueden afectar la unión de la barrera endotelial, estimulando la necrosis de células endoteliales a través de la inducción del factor inhibidor de migración (MIF). El MIF puede potenciar la secreción de heparanasa-1 (HPA-1) y metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9), lo que provoca la degradación del glucocálix endotelial y la hiperpermeabilidad, además, los anticuerpos contra las proteínas E y NS1 pueden identificar y atacar proteínas del huésped, como el plasminógeno y varias proteínas de las células endoteliales y de la coagulación [17, 18, 22]. Actuando de forma similar, el dominio EIII de la proteína de la envoltura viral, también lesiona el endotelio. Los estudios también han mostrado que ciertos serotipos y cepas de dengue son más virulentos que otros, por ejemplo, se ha asociado el serotipo DENV-2 (en particular el genotipo del sudeste asiático) con epidemias de dengue hemorrágico en el pasado. La complejidad de la virulencia del virus se debe a la interacción de múltiples factores, como los nuevos clados, subgenotipos y la respuesta inmune del huésped.

Las variaciones genéticas del DENV tienen un impacto directo en la patogénesis y en la dinámica epidemiológica de la enfermedad. DENV1, 2 y 3 representan la mayor carga global, mientras que DENV-4 se asocia con menos brotes. Incluso una sola mutación puede modificar de manera significativa la virulencia y la capacidad de transmisión. Por ejemplo, la cepa atenuada DENV-2 PDK53 utilizada en la vacuna TAK-003 presentó solo seis mutaciones respecto a su cepa parental, incluyendo una en NS1 (G53D) que alteró la glicosilación y redujo su infectividad en *Aedes aegypti* y células humanas. Casos similares se han documentado en la epidemiología, incluso una sola mutación puede modificar la virulencia y la capacidad de transmisión, como se evidenció en el Pacífico Sur en los años

setenta, donde un genotipo de DENV-2 causó epidemias graves en varias islas, pero en Tonga solo cuadros leves, asociados a una mutación en la proteína prM. De forma similar, en Puerto Rico un genotipo asiático-americano de DENV-2 acumuló mutaciones en NS5 y en la región 3'UTR que aumentaron la producción de ARN subgenómico e inhibieron la respuesta de interferón, favoreciendo una epidemia en 1994. Estos hallazgos confirman que mínimas alteraciones en el genoma viral pueden cambiar de manera sustancial el curso clínico y epidemiológico del dengue, aunque los estudios de genómica funcional aún son limitados en este campo [23].

Respecto a los factores del huésped, la interacción entre el sistema inmune y el virus, en un mecanismo complejo que explica la enfermedad grave, la genética del huésped es un factor significativo, ya que ciertos genes del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I se asocian con el dengue grave en infecciones secundarias, mientras que los alelos de clase II, como los DRB1, parecen ofrecer protección. Además, los polimorfismos en otros genes, como los de las citocinas TGF- β 1, CTLA-4, TNF- α e IL-10, también influyen en la susceptibilidad o resistencia a la enfermedad. En pacientes con dengue grave, se han observado niveles elevados de factores de crecimiento como el VEGF, GM-CSF y TGF- β , y niveles bajos de PDGF y EGF [5].

Estas predisposiciones genéticas y la modulación de citocinas pueden favorecer un patrón funcional de respuesta inmune tipo 2 dominante en los casos graves, a diferencia de los casos leves, que suelen presentar una respuesta tipo 1. Un estudio publicado en 2025 por Fonseka et al, demostró que las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) se activan durante la infección y que su presencia se correlaciona con la enfermedad grave. Estas células activadas por el virus producen citocinas que potencian la replicación viral en otras células, lo que sugiere que el virus aprovecha esta vía para evadir el control inmune inicial y diseminarse [24].

Se ha documentado que el ARN del huésped también participa en la regulación de la infección por DENV. Entre ellos destacan los microARN (miRNA),

pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión génica postranscripcional y que pueden favorecer la replicación viral o ejercer funciones antivirales. Estudios in vitro han identificado miRNA que promueven la infección, mientras que otros trabajos han mostrado miRNA diferencialmente expresados en individuos seropositivos frente a seronegativos en zonas endémicas, con funciones protectoras. Un análisis integral de interactómica ARN-ARN evidenció interacciones directas entre el ARN del DENV y ARN del huésped, con efectos tanto provirales como antivirales. Sin embargo, aún no se comprende completamente cómo estos miRNA regulan la replicación viral ni su modulación durante la infección [23,25].

Otros factores que podrían influir en la severidad incluyen la activación de mastocitos, liberación del factor activador de plaquetas, equilibrio entre la angiopoyetina 1 y 2, bradicininas y prostaglandinas, así mismo cuando el virus induce la producción de IL-1 β por parte de plaquetas, liberando óxido nítrico, vasodilatador que incrementa la permeabilidad endotelial [17].

La fuga vascular causa complicaciones, como derrames pleurales, ascitis, hipotensión, shock y disfunción multiorgánica. En las etapas iniciales de la enfermedad, se elevan citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos inflamatorios y proteasas de mastocitos antes de que se detecte clínicamente la fuga [18].

Aunque muchas citocinas como IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-10, IP-10, CRP, TNF- α , IFN- γ , IL-12p70, MIP-3 α , IL-33, IL-17A, IL-18 y MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) están elevados en las primeras etapas, de estas, IL-1 β , IL-6 y TNF- α causan directamente disfunción endotelial in vitro, y NS1 induce una mayor expresión de MMP-9, lo que conduce a fuga vascular [19].

El PAF (factor activador de plaquetas) también induce fuga vascular mediante la señalización a través del receptor de PAF (PAFR), resultando en la activación de las isoenzimas de la fosfolipasa C y la reordenación del citoesqueleto de actina. Los niveles de PAF son más altos en pacientes con dengue

grave, y se demostró que el bloqueo de PAFR reduce la disfunción endotelial in vitro y reduce el aumento del hematocrito en modelos de ratón con dengue. El PAF también activa los inflamomas que contienen el dominio de pirina 3 (NLRP3) de la familia NLR y, por lo tanto, induce IL-1 β e IL-18 en ratones preparados con lipopolisacáridos independientemente de PAFR [19].

Por otra parte, la gravedad clínica también se ha asociado con los niveles de viremia, una mayor replicación viral en el huésped humano puede deberse a tres mecanismos que potencian la infección de las células diana y agravan la cascada de citocinas, incrementando así la patogenicidad, en primer lugar las cepas más virulentas de DENV se replican con mayor rapidez en células humanas, así como algunas cepas logran evadir las respuestas inmunitarias adaptativas y de reactividad cruzada; y finalmente la infección mediada por anticuerpos puede intensificar la replicación viral al aumentar la invasión de células diana o al incrementar la producción de partículas virales en células ya infectadas [26].

Dentro de otros factores que se han asociado con una mayor severidad clínica del dengue, se destacan las coinfecciones con otras enfermedades endémicas, como malaria, chikungunya y fiebre amarilla y también la presencia de comorbilidades no diagnosticadas. Del mismo modo, factores ambientales y sociales desempeñan un papel relevante: la deficiente implementación de programas de control vectorial, la urbanización acelerada, las limitaciones en el acceso a educación en salud y las condiciones socioeconómicas desfavorables, particularmente aquellas relacionadas con viviendas inadecuadas, falta de saneamiento básico y acceso insuficiente a agua potable, que facilitan la proliferación de criaderos de mosquitos. A estos determinantes se suma el impacto del cambio climático, dado que el incremento de la temperatura y de la humedad acelera el desarrollo del virus dentro del vector, promoviendo una mayor replicación viral, acortando el período de incubación y reduciendo los intervalos entre generaciones de mosquitos [27,28].

Con lo anterior, se evidencia que la progresión a formas graves de la enfermedad por dengue es un

proceso multifactorial, en el que confluyen determinantes propios del huésped, características del virus, así como factores ambientales y sociales.

Respecto a la clínica, se reconocen tres fases de dengue sintomático: febril, crítica y de recuperación. La mayoría tendrá solo la fase febril seguida de su resolución, es difícil predecir la aparición de la fase crítica.

Durante la fase febril, después del período de incubación, se presenta aparición abrupta de fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, dolor retroorbitario, anorexia, náuseas y vómitos. El dolor abdominal y la diarrea son más comunes en niños. Durante esta primera fase, los leucocitos y plaquetas pueden disminuir, y pueden presentarse petequias y equimosis, también es común el eritema morbiliforme generalizado [11,12].

Después de 2 a 5 días, hay una caída repentina de la fiebre (defervescencia), y aquellos sin problemas de permeabilidad vascular comenzarán a recuperarse. Algunos pacientes pueden experimentar una erupción con picazón generalizada, conocida como "erupción de recuperación", por la liberación de histamina por los mastocitos [17].

Sin embargo, en la fase crítica, el aumento de la permeabilidad vascular puede deteriorar rápidamente el estado clínico. El plasma se escapa al espacio extravascular, provocando hemoconcentración (aumento del 20% o más en los niveles de hematocrito), la leucopenia y trombocitopenia alcanzan el punto más bajo. Si la fuga plasmática continúa, el volumen intravascular disminuye, pudiendo causar shock y aumentar el riesgo de hemorragia, especialmente gastrointestinal. La hipoperfusión persistente puede llevar a insuficiencia orgánica, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada.

El aumento de la permeabilidad empieza en la fase febril, pero el shock ocurre cuando la fuga supera los mecanismos compensatorios homeostáticos, agravado por un deterioro cardíaco funcional, especialmente la miocarditis en el dengue [17,29]. La bradiarritmia en la fase crítica del dengue es preo-

cupante porque impide una respuesta cardíaca adecuada al shock hipovolémico, deteriorando la función miocárdica [17].

En 2009, la OMS introdujo la nueva clasificación, reemplazó "fiebre hemorrágica del dengue" y "síndrome de shock del dengue" por "dengue con o sin signos de alarma" y "dengue grave". La nueva clasificación refleja mejor la progresión de la enfermedad y tiene una mayor sensibilidad y especificidad en la identificación de pacientes con riesgo de dengue grave, definido como una pérdida grave de plasma que causa shock con taquicardia, estrechamiento de la presión del pulso (<20 mmHg), llenado capilar lento, hipotensión, edema pulmonar, hemorragia severa o afectación grave de órganos como el sistema nervioso central, hígado y corazón [17,18].

Respecto a los predictores de enfermedad grave, un metaanálisis publicado en *The Lancet* en 2021, cuyo objetivo fue identificar factores asociados con la progresión a dengue grave durante la fase febril, describió hallazgos de particular relevancia en la población pediátrica. En este grupo, la infección secundaria por el virus del dengue se asoció de manera significativa con el desarrollo de formas graves, así como la infección por DENV-2. Entre los factores demográficos, la menor edad en los niños y la desnutrición se identificaron como determinantes de gravedad. Respecto a los biomarcadores, un recuento plaquetario reducido, niveles séricos de albúmina bajos y elevaciones de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) durante la fase febril se correlacionaron estrechamente con la evolución hacia enfermedad grave [30].

Dada la complejidad del reconocimiento temprano del shock por dengue en pacientes pediátricos, se han investigado diversos marcadores clínicos y moleculares, dentro de ellos se encuentra una reciente revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 17 estudios, mostró que los pacientes con dengue grave presentaban niveles de albúmina notablemente más bajos, especialmente en población pediátrica, y un riesgo relativo combinado de 2,286, lo que podría ayudar a anticipar la gravedad de la enfermedad y a aplicar estrategias terapéuticas más efectivas [31].

Por otra parte, un estudio prospectivo realizado en Sri Lanka en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico confirmado de dengue evaluó el papel de la quimasa sérica, una proteasa derivada de mastocitos implicada en la permeabilidad vascular, como biomarcador de gravedad. Los resultados mostraron que los niveles de quimasa se encontraban significativamente elevados en los casos de dengue hemorrágico y dengue grave y se correlacionaron estrechamente con signos clínicos de fuga plasmática, incluyendo presión de pulso estrecha, ascitis, derrame pleural, engrosamiento de la vesícula biliar y ascenso acelerado del hematocrito con trombocitopenia. Estos hallazgos sugieren que la quimasa podría constituir un biomarcador prometedor para la predicción temprana de dengue grave en la población pediátrica, complementando los parámetros clínicos tradicionales [32].

De manera similar, un estudio de cohorte prospectivo realizado en Filipinas en 2025, evaluó el papel del receptor soluble del factor de necrosis tumoral 1 (sTNFR1) como marcador pronóstico de dengue grave en niños ambulatorios con infección por DENV. Se incluyeron 244 pacientes (mediana de edad 9 años) y se midió sTNFR1 al momento de la presentación clínica, con seguimiento de 14 a 21 días para hospitalización y otros resultados clínicos. Los resultados mostraron que niveles elevados de sTNFR1 (>2800 pg/mL) se asociaron significativamente con hospitalización posterior, mayor duración de la estancia, requerimiento de fluidoterapia intravenosa, hemoconcentración y trombocitopenia. Además, sTNFR1 se correlacionó con marcadores de inflamación sistémica y activación endotelial, estos hallazgos indican que sTNFR1 podría ser un marcador temprano útil [32].

A nivel local, un estudio realizado en Colombia evaluó los niveles séricos de IL-10 e IFN- β en 208 pacientes pediátricos con dengue, se encontró que los pacientes con dengue grave presentaban niveles significativamente más altos de IL-10 y niveles significativamente más bajos de IFN- β en comparación con los grupos de menor gravedad ($P < 0,05$). Además, los pacientes graves mostraron alteraciones más marcadas en plaquetas, aminotransferasas y tiempos de coagulación. Estos hallazgos

destacan diferencias importantes en la respuesta inmunitaria según la gravedad de la infección y sugieren que IL-10 e IFN- β podrían ser biomarcadores prometedores para la predicción temprana de dengue grave en niños [33].

Dentro de la literatura, también se encontró un estudio prospectivo en 35 niños con síndrome de choque por dengue, que evaluó los niveles séricos de cortisol, IL-6 e IL-10 al momento del reconocimiento del choque (T0) y 12 horas después (T12). Los pacientes con shock por dengue presentaron cortisol significativamente más bajo en T0 comparado con pacientes con presentaciones no graves, indicando disfunción suprarrenal. Además, estos niveles se correlacionaron con el requerimiento total de líquidos, un marcador de gravedad clínica, lo cual podría sugerir que la medición temprana de cortisol e interleucinas podría ayudar a identificar a niños en riesgo de shock por dengue [34].

Respecto a los signos clínicos de alarma, son útiles para predecir el riesgo de progresión de la enfermedad, individualmente tienen bajo valor predictivo, pero combinados aumentan la precisión y deben usarse para un seguimiento estrecho. Estudios recientes han identificado nuevos marcadores que mejoran la precisión, incluyendo signos clínicos en las primeras etapas, como alteración mental, taquicardia, derrame pleural, ascitis y biomarcadores como elevación de lactato, bilirrubina total, aminotransferasas e hipoalbuminemia [17,35–37].

En un estudio cuyo propósito fue determinar los factores sociodemográficos y clínicos asociados al dengue grave en pacientes con dengue en el departamento del Cauca, Colombia, durante los años 2015 – 2021, encontraron asociación entre dengue grave e hipotensión, hepatomegalia, hemorragia en mucosas, descenso de plaquetas y la acumulación de fluidos, siendo que la mayor proporción de pacientes con dengue se encontraban en el rango de edad entre 0 y 19 años [38].

Si bien se cuenta con pocos estudios pediátricos para evaluar los predictores, un estudio retrospectivo realizado en Nueva Delhi por Arora y colaboradores en 2021, analizó específicamente predictores

de dengue grave entre niños, incluyó 170 pacientes con dengue, compararon la aparición de síntomas, signos y datos de laboratorio en la presentación inicial entre los tres grupos de gravedad. Las características iniciales asociadas con enfermedad grave en los tres grupos fueron vómito, alteración del sensorio, hepatomegalia y anemia grave y sugiere la adición de características clínicas (edema periorbitario y esplenomegalia) y laboratorios (aumento de urea y creatinina, disminución de proteínas y globulinas séricas), podrían mejorar la sensibilidad y especificidad de la clasificación para predecir dengue grave [8].

Un estudio de Consuegra et al. (2021) en pacientes pediátricos con choque por dengue encontró que los signos clínicos más comunes relacionados con trastornos de la perfusión tisular fueron frialdad distal (32%), retardo del llenado capilar (19%), pulso filiforme (13%), palidez (13%) y oliguria (10%). Otros signos menos frecuentes incluyeron cianosis, hipotermia y sudoración profusa. La hipotensión apareció como signo tardío, destacando la importancia de identificar precozmente los síntomas y signos de trastornos de la perfusión tisular (fase inicial del choque).

Se debe tener en cuenta que en el shock los tejidos no reciben suficiente oxígeno y nutrientes, aunque a veces se confunde con hipotensión severa, no solo ocurre con presión arterial baja, ya que el cuerpo intentará compensar el shock, comúnmente con taquicardia para aumentar el gasto cardíaco, redirigiendo el flujo sanguíneo de órganos menos vitales a órganos esenciales como riñones y cerebro [9,36]. La hipotensión arterial refleja un estadio avanzado del choque por dengue y puede llevar a una internación tardía en cuidados intensivos [39–41].

Un estudio prospectivo realizado en Vietnam en pacientes con dengue grave con una edad media de 11 años evaluó la utilidad del Índice de Reserva Compensatoria (IRC) como parámetro fisiológico no invasivo derivado del análisis de la onda del pulso obtenida por oximetría. Los autores demostraron que un valor bajo del IRC se correlacionó significativamente con la aparición de shock, anticipando el evento en una mediana de 5,4 horas. En contraste,

aunque la presión arterial media (PAM) mostró una correlación negativa con el IRC y con la frecuencia cardíaca, su descenso reflejó un signo tardío de descompensación hemodinámica, concordante con lo descrito en la población pediátrica, en la que la hipotensión suele manifestarse cuando los mecanismos compensatorios ya se han agotado. De esta manera, el estudio resalta la superioridad del IRC sobre la PAM como herramienta predictiva temprana para la detección de shock en dengue grave, que ofreció una adecuada sensibilidad y especificidad [42].

Otra señal fisiológica estudiada en pacientes en riesgo de shock es un índice de volumen sistólico ecocardiográfico bajo y una función ventricular izquierda reducida más niveles elevados de lactato venoso al ingreso, identificaron a los pacientes con dengue en alto riesgo de shock recurrente y dificultad respiratoria [29]. Otro signo importante para considerar es la presión del pulso, determinante clave de la gravedad de la fuga vascular plasmática. Antes del shock manifiesto, la presión arterial diastólica comienza a aumentar y la presión del pulso se estrecha [43].

Un estudio publicado en 2022, que incluyó a 150 niños de entre 1 mes y 12 años seropositivos para dengue, evidenció alteraciones cardiovasculares relevantes. Cerca del 50% de los pacientes presentaron hallazgos en el ECG y en la ecocardiografía 2D, entre ellos complejos de bajo voltaje, arritmias, disminución de la fracción de eyección (FE) y derrame pericárdico, con mayor frecuencia en aquellos con formas graves de la enfermedad. Dado que gran parte de la mortalidad asociada al dengue se atribuye a la disfunción cardíaca, estos resultados sugieren que los cambios en la función miocárdica constituyen una manifestación significativa, particularmente en los casos graves. Pese a que la ecocardiografía no suele utilizarse de manera rutinaria en la evaluación de pacientes con dengue ni en otras infecciones agudas, este estudio resalta su utilidad para detectar alteraciones cardíacas vinculadas con la severidad clínica. En consecuencia, se plantea la necesidad de incorporar el electrocardiograma y la ecocardiografía en la valoración de pacientes pediátricos con dengue, tanto para orien-

tar una fluidoterapia más adecuada como para identificar oportunamente el deterioro clínico y la posible progresión a formas graves [44].

Por lo anterior, es importante tener en cuenta, que al inicio de la defervescencia, el paciente pediátrico puede encontrarse en shock compensado, con presión arterial normal, alta o baja-normal, pero ya con taquicardia, vasoconstricción periférica, frialdad distal y llenado capilar prolongado. Sin tratamiento oportuno, esta fase progresa rápidamente a shock no compensado, caracterizado por hipotensión crítica, paro cardíaco y riesgo elevado de mortalidad. La fisiopatología involucra un aumento de la permeabilidad vascular con fuga de plasma, que conduce a hemoconcentración, trombocitopenia, alteraciones de la coagulación y acidosis metabólica, a menudo agravadas por disfunción miocárdica, miocarditis y arritmias, que limitan la capacidad de compensación cardiovascular. En este contexto, la presión arterial media aislada no es un marcador sensible en pediatría, pues refleja un estadio tardío. Por ello, es fundamental integrar la evaluación de signos precoces de hipoperfusión, junto con parámetros de laboratorio y herramientas fisiológicas, con el fin de detectar de manera temprana la progresión a shock y prevenir la descompensación irreversible [40,45,46].

CONCLUSIONES

La progresión hacia el dengue grave en los niños es el resultado de una serie de factores que interactúan entre sí, incluyendo elementos virales, inmunológicos y del huésped, así como también condiciones sociales y ambientales. Los estudios han señalado algunos predictores importantes, como la infección secundaria, la infección por DENV-2, la edad temprana, la desnutrición, la trombocitopenia, la hipoalbuminemia y el aumento de las enzimas hepáticas, junto con signos clínicos de hipoperfusión. Nuevas herramientas fisiológicas han demostrado ser útiles para prever la progresión hacia el shock, superando la presión arterial media como el principal parámetro de monitoreo. En este contexto, un enfoque integral que combine predictores clínicos, fisiológicos y de laboratorio puede mejorar la detección temprana, guiar intervenciones

adecuadas y reducir la morbimortalidad en los niños con dengue. La evidencia disponible en población pediátrica continúa siendo limitada, por lo que son necesarios estudios multicéntricos que validen estos predictores y permitan crear modelos de riesgo más integrados. Esto facilitará una mejor estratificación y un manejo más oportuno, lo que tendrá un impacto directo en la reducción de la morbimortalidad por dengue en niños de áreas endémicas.

Aporte de los autores: Todos los autores participaron activamente en la elaboración del trabajo, tanto en la búsqueda y selección inicial de los artículos; la extracción y análisis de la información y la redacción y revisión crítica del manuscrito. Todos aprobaron la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol.* 2021 Oct;67(10):687-702. doi: 10.1139/cjm-2020-0572. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34171205.
- [2] Organización Panamericana de la Salud OPS. Situación epidemiológica del dengue en las Américas - Semana epidemiológica 34, 2025 [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica-34-2025>
- [3] Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el manejo del dengue grave en las unidades de cuidados intensivos. 2025;
- [4] Organización Panamericana de la Salud. Emergencia Grado 3 por brote multi-país de dengue [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 14]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/dengue/brote-dengue-multi-pais-grado-3>
- [5] Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, Wang WH, Chen YH, Wang SF. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health.* 2023 Oct;16(10):1625-1642. doi: 10.1016/j.jiph.2023.08.001. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37595484.
- [6] Ouyang HQ, Zhao ZY, Ohore OE, et al. Global estimation of dengue disability weights based on clinical manifestations data. *Infect Dis Poverty.* 2025 Jun 9;14(1):44. doi: 10.1186/s40249-025-01317-5. PMID: 40484939; PMCID: PMC12147332.7.
- [7] Wong JM, Adams LE, Durbin AP, et al. Dengue: A Growing Problem With New Interventions. *Pediatrics.* 2022 Jun 1;149(6):e2021055522. doi: 10.1542/peds.2021-055522. PMID: 35543085.
- [8] Arora SK, Nandan D, Sharma A, Benerjee P, Singh DP. Predictors of severe dengue amongst children as per the revised WHO classification. *J Vector Borne Dis.* 2021 Oct-Dec;58(4):329-334. doi: 10.4103/0972-9062.318312. PMID: 35381822.
- [9] Loi MV, Wang QY, Lee JH. Fluid management in children with severe dengue: a narrative review. *Minerva Pediatr (Torino).* 2023 Feb;75(1):49-61. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06935-X. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282485.
- [10] Fonseca SNS. Changing epidemiology of dengue fever in children in South America. *Curr Opin Pediatr.* 2023 Apr 1;35(2):147-154. doi: 10.1097/MOP.0000000000001220. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36715049.
- [11] Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses.* 2020 Jul 30;12(8):829. doi: 10.3390/v12080829. PMID: 32751561; PMCID: PMC7472303.
- [12] Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res.* 2019 Jul 31;8:F1000 Faculty Rev-1279. doi: 10.12688/f1000research.19197.1. PMID: 31448083; PMCID: PMC6676504.
- [13] Venkatesan P. Global upsurge in dengue in 2024. *Lancet Infect Dis.* 2024 Oct;24(10):e620. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00609-1. PMID: 39341223.

- [14] Warnes CM, Santacruz-Sanmartín E, Bustos Carrillo F, Vélez ID. Surveillance and Epidemiology of Dengue in Medellín, Colombia from 2009 to 2017. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Mar 22;104(5):1719-1728. doi: 10.4269/ajtmh.19-0728. PMID: 33755586; PMCID: PMC8103481.
- [15] Rodríguez-Morales AJ, López-Medina E, Arboleda I, et al. The Epidemiological Impact of Dengue in Colombia: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2024 Oct 29;112(1):182-188. doi: 10.4269/ajtmh.23-0907. PMID: 39471503; PMCID: PMC11720756.
- [16] Velandia-Romero ML, Coronel-Ruiz C, Castro-Bonilla L, et al. Prevalence of dengue antibodies in healthy children and adults in different Colombian endemic areas. *Int J Infect Dis.* 2020 Feb;91:9-16. doi: 10.1016/j.ijid.2019.10.045. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31733358.
- [17] Tejo AM, Hamasaki DT, Menezes LM, Ho YL. Severe dengue in the intensive care unit. *J Intensive Med.* 2023 Sep 28;4(1):16-33. doi: 10.1016/j.jointm.2023.07.007. PMID: 38263966; PMCID: PMC10800775.
- [18] Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol.* 2021 Jan;78(1):17-32. doi: 10.1007/s00284-020-02284-w. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231723; PMCID: PMC7815537.
- [19] Malavige GN, Ogg GS. Molecular mechanisms in the pathogenesis of dengue infections. *Trends Mol Med.* 2024 May;30(5):484-498. doi: 10.1016/j.molmed.2024.03.006. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38582622.
- [20] Kumar M, Verma RK, Nirjhar S, Singh M. Dengue in children and young adults, a cross-sectional study from the western part of Uttar Pradesh. *J Family Med Prim Care.* 2020 Jan 28;9(1):293-297. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_770_19. PMID: 32110607; PMCID: PMC7014909.
- [21] Sinha S, Singh K, Ravi Kumar YS, et al. Dengue virus pathogenesis and host molecular machineries. *J Biomed Sci.* 2024 Apr 22;31(1):43. doi: 10.1186/s12929-024-01030-9. PMID: 38649998; PMCID: PMC11036733.
- [22] Wang WH, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu PL, Chen YH, Wang SF. Dengue hemorrhagic fever - A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Dec;53(6):963-978. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.007. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32265181
- [23] Kalimuddin S, Chia PY, Low JG, Ooi EE. Dengue and severe dengue. *Clin Microbiol Rev.* 2025 Sep 5:e0024424. doi: 10.1128/cmr.00244-24. Epub ahead of print. PMID: 40910631.
- [24] Fonseka CL, Hardman CS, Woo J, et al. Dengue virus co-opts innate type 2 pathways to escape early control of viral replication. *Commun Biol.* 2022 Jul 22;5(1):735. doi: 10.1038/s42003-022-03682-5. PMID: 35869167; PMCID: PMC9306424.
- [25] Liao KC, Xie X, Sundstrom AKB, et al. Dengue and Zika RNA-RNA interactomes reveal pro- and anti-viral RNA in human cells. *Genome Biol.* 2023 Dec 5;24(1):279. doi: 10.1186/s13059-023-03110-9. PMID: 38053173; PMCID: PMC10696742.
- [26] Pourzangiabadi M, Najafi H, Fallah A, Goudarzi A, Pouladi I. Dengue virus: Etiology, epidemiology, pathobiology, and developments in diagnosis and control - A comprehensive review. *Infect Genet Evol.* 2025 Jan;127:105710. doi: 10.1016/j.mee-gid.2024.105710. Epub 2024 Dec 26. PMID: 39732271.
- [27] Mwanyika GO, Mboera LEG, Rugarabamu S, et al. Dengue Virus Infection and Associated Risk Factors in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2021 Mar 24;13(4):536. doi: 10.3390/v13040536. PMID: 33804839; PMCID: PMC8063827.

- [28] Pakaya R, Daniel D, Widayani P, Utarini A. Spatial model of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) risk: scoping review. *BMC Public Health*. 2023 Dec 7;23(1):2448. doi: 10.1186/s12889-023-17185-3. PMID: 38062404; PMCID: PMC10701958.
- [29] Araiza-Garaygordobil D, García-Martínez CE, Burgos LM, et al; Neglected Tropical Diseases and other Infectious Diseases affecting the Heart (the NET-Heart) project. *Dengue and the heart. Cardiovasc J Afr*. 2021 Sep-Oct 23;32(5):276-283. doi: 10.5830/CVJA-2021-033. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34292294; PMCID: PMC8756038.
- [30] Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul;21(7):1014-1026. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30601-0. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640077; PMCID: PMC8240557.
- [31] Shabil M, Bushi G, Apostolopoulos V, et al. Hypoalbuminemia as a predictor of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2025 Jan;23(1):105-118. doi: 10.1080/14787210.2024.2448721. Epub 2025 Jan 4. PMID: 39745180.
- [32] Rathore APS, Senanayake M, Athapathu AS, et al. Serum chymase levels correlate with severe dengue warning signs and clinical fluid accumulation in hospitalized pediatric patients. *Sci Rep*. 2020 Jul 16;10(1):11856. doi: 10.1038/s41598-020-68844-z. PMID: 32678248; PMCID: PMC7367272.
- [33] Reyes M, Patiño O, Pinzón-Redondo H, Molleriz C. Role of interleukin-10 and interferon- β as predictive factors of severity in a paediatric population with dengue. *J Trop Pediatr*. 2025 Feb 5;71(2):fmaf014. doi: 10.1093/tropej/fmaf014. PMID: 40056012.
- [34] Phung NTN, Vo DM, Le TN, Doan TT. Total serum cortisol level is low in children with severe dengue shock syndrome. *Trop Biomed*. 2021 Sep 1;38(3):396-402. doi: 10.47665/tb.38.3.076. PMID: 34608113.
- [35] Ranjit S, Ramanathan G, Ramakrishnan B, Kisson N. Targeted Interventions in Critically Ill Children with Severe Dengue. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Mar;22(3):154-161. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_413_17. PMID: 29657372; PMCID: PMC5879857.
- [36] Aguilar-Briseño JA, Moser J, Rodenhuis-Zybert IA. Understanding immunopathology of severe dengue: lessons learnt from sepsis. *Curr Opin Virol*. 2020 Aug;43:41-49. doi: 10.1016/j.coviro.2020.07.010. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32896675.
- [37] Sachdev A, Pathak D, Gupta N, Simalti A, Gupta D, Gupta S, Chugh P. Early Predictors of Mortality in Children with Severe Dengue Fever: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Sep 1;40(9):797-801. doi: 10.1097/INF.0000000000003179. PMID: 34321449.
- [38] Bolaños-Díaz MC, López-Delgado DS, Arango-Luque A. Factores asociados a dengue grave en pacientes del departamento del Cauca - Colombia 2015-2021. *Iatreia*. 2025;
- [39] Consuegra Otero A, Martínez Torres E, Castro Peraza M. . Comportamiento clínico y de laboratorio del choque por dengue en pacientes pediátricos. *Rev Cubana Med Trop*. 2021;73(1).
- [40] Disque K. PALS Soporte vital avanzado pediátrico: Manual del proveedor. 2020.
- [41] Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of Dengue: An Updated Review. *Indian J Pediatr*. 2023 Feb;90(2):168-177. doi: 10.1007/s12098-022-04394-8. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36574088; PMCID: PMC9793358.
- [42] Trieu HT, Khanh LP, Ming DKY, et al. The compensatory reserve index predicts recurrent shock in patients with severe dengue. *BMC Med*. 2022 Apr 7;20(1):109. doi: 10.1186/s12916-022-02311-6. PMID: 35387649; PMCID: PMC8986451..

- [43] Gayathri V, Lakshmi SV, Murugan SS, Poo-vazhagi V, Kalpana S. Development and Validation of a Bedside Dengue Severity Score for Predicting Severe Dengue in Children. *Indian Pediatr.* 2023 May 15;60(5):359-363. doi: 10.1007/s13312-023-2880-7. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36757000; PMCID: PMC10185942.
- [44] Nerella S, Sarkar UK, Namdeo H. Electrocardiographic and echocardiographic findings in children with dengue infection. *J Family Med Prim Care.* 2022 Jun;11(6):2334-2339. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1280_21. Epub 2022 Jun 30. PMID: 36119231; PMCID: PMC9480629.
- [45] Sabatier Garcia FJ, Leicea Beltrán Y, Martínez Torres E. Choque por dengue interpretado inicialmente como sepsis grave. *Rev Cubana Pediatr.* 2020;92(1).
- [46] N Sirisena PDN, Mahilkar S, Sharma C, Jain J, Sunil S. Concurrent dengue infections: Epidemiology & clinical implications. *Indian J Med Res.* 2021 May;154(5):669-679. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1219_18. PMID: 35532585; PMCID: PMC9210535.