

# Incremento de la severidad del dengue en niños en epidemias sucesivas in Paraguay

## Increasing severity of Dengue in children in successive epidemics in Paraguay

*Dra. Soraya Araya, Dra. Dolores Lovera, Dra. Cyntia Avalos, Dra. Silvia Ledesma, Dra. María José Mesquita, Dr. Silvio Apodaca, Prof. Dr. Antonio Arbo. Servicio de Pediatría - Instituto de Medicina Tropical*

**Introducción:** La expresión clínica de la infección por el virus del dengue (DENV) varía desde formas leves a graves, cuyo predominio puede variar en cada epidemia.

**Objetivo:** Caracterizar el comportamiento clínico del dengue en niños hospitalizados en un centro de referencia del Paraguay, durante los brotes (2007, 2009-10 y 2011).

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo (años 2007-2009) y prospectivo (2011) basado en la revisión de las historias clínicas de pacientes (pts) internados en el Instituto de Medicina Tropical (IMT) con diagnóstico de egreso de dengue confirmado por laboratorio (IgM Elisa, NS1, RT-PCR) o nexa epidemiológico. Se analizaron y compararon datos demográficos, clínicos, laboratoriales y las complicaciones.

**Resultados:** Se hospitalizaron 270 niños con diagnóstico de dengue, correspondiendo 98 pts (36%) al brote del 2007, 49 pts (18%) al brote de 2009-10 y 123 pts (46%) al brote de 2011. Los serotipos predominantes por periodo fueron DENV-3, DENV-1 y DENV-2 respectivamente. No hubo diferencia significativa en cuanto a la edad de los pacientes por periodo ( $13 \pm 3$  años,  $12,5 \pm 3,6$  años y  $11 \pm 3$  años, respectivamente). La incidencia de complicaciones viscerales (encefalitis/miocarditis/hepatitis) fueron mayores en los brotes 2011 (54/123, 44%) y 2007 (24/98, 24%) respecto al 2009-10 (5/49, 10%) ( $p < 0,01$ ), así como la frecuencia de hemorragia severa [18/123 pts (14,6%) en 2011 vs 1/49 (2%) en 2009/10,  $p < 0,05$ ] y la trombocitopenia  $< 50000$  (29% en el 2011 vs 12% en 2009/10,  $p < 0,05$ ). La mortalidad fue baja en los tres periodos (1%, 2% y el 1,6%).

**Conclusiones:** La presente serie revela las características particulares de cada brote en relación a la severidad. Durante la circulación del DENV-3 y DENV-2 se observó mayor frecuencia de casos graves incluyendo mayor afectación visceral.

**Palabras Claves:** Dengue, dengue grave, niños

## Abstract

**Introduction:** The clinical expression of infection with dengue virus (DENV) varies from mild to severe, the prevalence vary epidemic.

**Objective:** To characterize the clinical behavior of dengue in children hospitalized in a referral center of Paraguay, during outbreaks (2007, 2009-10 and 2011).

**Materials and Methods:** A descriptive, retrospective study based on a review of medical records of patients (pts) hospitalized at the Institute of Tropical Medicine (IMT) with discharge diagnosis of dengue confirmed (2007-2009) and prospective (2011) by lab (IgM Elisa, NS1, RT-PCR) or epidemiological link. They were analyzed and compared demographic, clinical, laboratory data and complications.

**Results:** 270 children were hospitalized with a diagnosis of dengue, corresponding 98 pts (36%) of the 2007 outbreak, 49 pts (18%) the outbreak of 2009-10 and 123 pts (46%) outbreak of 2011. The predominant serotypes by period were DENV-3, DENV-1 and DENV-2 respectively. There was no significant difference in age of patients per period ( $13 \pm 3$  years,  $12.5 \pm 3.6$  years and  $11 \pm 3$  years, respectively). The incidence of visceral complications (encephalitis / myocarditis / hepatitis) were higher in 2011 outbreaks (54/123, 44%) and 2,007 (24/98, 24%) compared to 2009-10 (5 / 49, 10%) ( $p < 0.01$ ), and the frequency of severe bleeding [18/123 pts (14.6%) in 2011 vs. 1/49 (2%) in 2009/10,  $p < 0.05$ ] and thrombocytopenia  $< 50000$  (29% in 2011 vs. 12% in 2009/10,  $p < 0.05$ ). Mortality was low in all three periods (1%, 2% and 1.6%).

**Conclusions:** This series reveals the particular characteristics of each sprout in relation to the severity. During the circulation of DENV-3 and DENV-2 more frequently more severe cases including visceral involvement it was observed.

**Key words:** dengue, severe dengue, children

## Introducción

El dengue es una enfermedad viral causada por el virus del dengue (DENV), que es un virus ARN de la familia Flaviviridae con cuatro serotipos distintos (DENV1-4). Se trata de la Arbovirosis más común a nivel mundial, con gran impacto en la morbilidad, mortalidad y grandes consecuencias económicas a nivel mundial (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 2.5 billones de personas viven en zonas de riesgo de contraer la enfermedad, y se calcula que anualmente ocurren más de 50 millones de casos, y aproximadamente 24.000 muertes, principalmente en población pediátrica (2).

El dengue además de lo inherente a la afectación de la salud, impone altos costos sociales y económicos a las regiones afectadas, y se estima que solo en las Américas el costo económico anual ocasionado por el dengue oscila entre 1 y 4 billones de dólares (3)

El Dengue posee un espectro de manifestaciones clínicas que van desde un síndrome inaparente, leve o no específico a una enfermedad hemorrágica grave, en ocasiones mortal. La fiebre clásica del dengue (FD) es una enfermedad febril aguda acompañada de cefalea, dolor retro-

orbitario, rash maculopapular, mialgia y artralgia, que evoca el término de "fiebre rompehuesos".

Las formas severas se caracterizan por signos de insuficiencia circulatoria y manifestaciones hemorrágicas, principalmente hemorragias cutáneas (Fiebre hemorrágica del dengue / síndrome de shock por dengue, DH / SCD). Esta etapa crítica suele producirse en el momento de la desaparición de la fiebre siendo el sustrato fisiopatológico la fuga capilar. En ocasiones, el virus del dengue afecta principalmente a los órganos internos (formas viscerales o atípicas), causando complicaciones como encefalitis, miocarditis o hepatitis, las cuales pueden tener un curso fatal (3).

Varios estudios han explorado diferentes factores que podrían determinar la progresión de la enfermedad de dengue clásico a dengue hemorrágico o DSS y/o complicaciones viscerales, tales como el estado inmunológico, la genética de poblaciones, los títulos de viremia, infección secundaria por serotipos heterólogos, entre otros (4)

La asociación probable de la gravedad del dengue con los serotipos DENV continúa siendo una pregunta sin resolver, a pesar de varios informes que han indicado que el DENV-2 y el DENV-3 pueden causar enfermedades más severas que las causadas por otros serotipos; no obstante los factores predictivos de la severidad de la enfermedad no han sido consistentes en todos los ámbitos (4, 5).

Los brotes epidémicos de dengue representan un gran desafío para los sistemas de salud en los países en vías de desarrollo. En Paraguay, la primera epidemia por el virus del dengue ocurrió en el año 1989, y afectó principalmente al área del Gran Asunción (capital del país y

ciudades aledañas) habiendo sido causada por el serotipo DENV-1, reportándose en esa ocasión 69.182 casos de dengue. Desde entonces aunque un número limitado de casos de dengue fueron registrándose año tras año, una gran epidemia fue desatada en el año 2007 al introducirse el serotipo 3, momento en el cual se registró un importante número de casos, con 28.143 casos oficiales registrados, 200.000 casos estimados, 89 casos de dengue hemorrágico y 7 desenlaces fatales.

Posteriormente los serotipos circulantes del virus del dengue han sido DENV-1 y DENV-2, con casos esporádicos de DENV-4; durante el primer semestre de 2011 se desató un nuevo brote epidémico, causado principalmente por DENV-2, con más de 20.000 casos y una tasa de incidencia de 325 casos por 100.000 habitantes (6)

Los brotes de dengue que han sucedido en Paraguay, causados por diferentes serotipos, nos han dado la oportunidad de observar el comportamiento clínico de la infección por el virus del dengue, en niños hospitalizados durante los brotes en Paraguay. De ahí el objetivo del presente estudio que fue caracterizar el comportamiento clínico de la infección por dengue en niños hospitalizados en un centro de referencia del Paraguay, durante los brotes (2007, 2009-10 y 2011).

## **Materiales y métodos**

**Sitio de Estudio:** El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical situado en la ciudad de Asunción, Paraguay, el cual constituye el principal centro de referencia de enfermedades infecciosas y tropicales del país.

**Diseño y población de estudio:**

Estudio descriptivo, de diseño retrospectivo durante los años 2007 a 2009 y prospectivo durante el año 2011, basado en datos obtenidos de los registros médicos de pacientes niños (<15 años) ingresados en el Instituto de Medicina Tropical, con diagnóstico de dengue. El diagnóstico de dengue fue confirmado por métodos laboratoriales (determinación de IgM anti-dengue por ELISA, determinación de antígeno NS1 o RT-PCR) o por nexos epidemiológico.

Se incluyeron solamente pacientes menores de 15 años hospitalizados, excluyéndose los casos ambulatorios atendidos en la institución. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al año de hospitalización en tres períodos:

- Período I, constituido por pacientes hospitalizados durante el año 2007, en el cual se constató la circulación del serotipo 3;
- Período II, constituido por los pacientes ingresados durante los años 2009- 2010, en los que se determinó la circulación de los serotipos DEN-1 y DEN-2, siendo predominante el serotipo 1, (durante el año 2008 no se hospitalizaron niños con dengue en el servicio) y el
- Período III en el cual se incluyó a los pacientes hospitalizados durante el año 2011, con circulación predominante del serotipo DEN-2.

Los datos fueron recolectados en un formulario prediseñado en el que se registraron datos demográficos, datos clínicos [duración de la fiebre, así como también los signos y síntomas asociados (dolor de cuerpo, síntomas gastrointestinales, erupción cutánea, manifestaciones hemorrágicas, dolor abdominal, hipotensión, entre otros)] y datos laboratoriales [hematocrito,

recuento de plaquetas, enzimas hepáticas (ALT / AST)]. También se registraron las variables relacionadas a la evolución del paciente (ingreso a UCI, supervivencia / mortalidad) y las complicaciones (sobreinfección bacteriana, afectación de órganos). Igualmente los pacientes fueron clasificados según la última guía de clasificación de Dengue de la Organización Mundial de la Salud del año 2009 que clasifica a los pacientes como casos de Dengue con o sin signos de Alarma y casos de Dengue Grave.

**Definiciones operativas:****Dengue con signos de alarma:**

Dengue con presencia de dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, hepatomegalia, aumento progresivo del hematocrito.

**Dengue Grave:** Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios: Choque por extravasación de plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, sangrado profuso, compromiso de órganos.

**Encefalitis por Dengue:** Paciente con dengue que presentara cefalea, disminución de la consciencia y convulsiones, que no se explicara por insuficiencia hepática, shock, trastornos electrolíticos y / o hemorragia intracraneal.

**Miocarditis por Dengue:** Se define por la presencia de síntomas cardíacos (taquicardia / bradiarritmias en el electrocardiograma o hipotensión), con aumento significativo en la concentración de CPK-MB y signos de compromiso en la ecocardiografía (derrame pericárdico y / o disfunción diastólica).

**Hepatitis por Dengue:** Aumento de las enzimas hepáticas (ALT / AST) más de cinco veces el valor normal.

**Hepatitis severa por Dengue:** Cuando el aumento de las enzimas hepáticas fue mayor de 1000 UI / ml.

**Análisis estadístico:** Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete Epi Info®, versión 3.4. Se utilizó la prueba t de Student para el contraste de variables ordinales y la chi cuadrada para el contraste de proporciones. Se definió estadísticamente significativa cuando el valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

En el tiempo de estudio, consultaron en el servicio 2.250 pacientes con diagnóstico confirmado de dengue, de los cuales fueron hospitalizados 270 niños, correspondiendo 98 pacientes (36%) al Periodo I (año 2007), 49 pacientes (18%) al Periodo II (años 2009-10) y 123 pacientes (46%) al Periodo III (año 2011).

Los serotipos predominantes en los años 2007, 2009-10 y 2011 fueron DENV-3, DEN-1 y DENV-2 respectivamente.

Al comparar las características demográficas de los pacientes hospitalizados en cada Periodo, no se constató diferencias significativas en cuanto a la edad ( $13 \pm 3$  años,  $12,5 \pm 3,6$  años y  $11 \pm 3$  años, respectivamente) (Tabla 1).

Se registró mayor proporción de casos graves en los Periodos I y III en

comparación al Periodo II ( $p < 0,05$ ) y un mayor número de pacientes con hipotensión al ingreso ( $p < 0,05$ ).

La frecuencia de hemorragia grave fue [18/123 pts (14,6%) (Años 2009-10) frente al 2% (año 2007),  $p < 0,05$ ]

Se observó mayor número de casos con extravasación de plasma y mayor número de pacientes con requerimiento de Cuidados Intensivos durante el año 2011 (Tabla 1).

Cuando se compararon la incidencia de complicaciones viscerales (encefalitis, miocarditis, hepatitis), se observó mayores incidencias en el año 2011 (54 / 123, 44%) y 2007 (24 / 98, 24%) que en los años 2009-2010 (5 / 49, 10%) ( $p < 0,01$ ).

Los pacientes hospitalizados durante los Periodos I y III mostraron mayor frecuencia de trombocitopenia (plaquetas  $< 50\ 000$ ) en comparación al Periodo II (29% y 22%) vs (12%) ( $p < 0,05$ ) (Tabla 2).

Al valorar las características clínicas y laboratoriales de los pacientes con encefalitis, hepatitis y miocarditis, encontramos mayor leucopenia, menor recuento de plaquetas y mayor porcentaje de extravasación de plasma en el grupo de pacientes con miocarditis (Tabla 3).

Al comparar a los pacientes con compromiso visceral con aquellos sin compromiso visceral, la presencia de extravasación de plasma, hipotensión y mortalidad fueron significativamente mayores en los pacientes con compromiso visceral (Tabla 4)

**Tabla 1. Características Clínicas de los niños hospitalizados por Dengue en los diversos periodos**

	<b>Periodo I (DENV 3) n= 98</b>	<b>Periodo II (DENV 1) n=49</b>	<b>Periodo III (DENV 2) n=123</b>
Edad media (años) $\pm$ DS	13 $\pm$ 3	12,5 $\pm$ 3,6	11 $\pm$ 3
Edad por Grupos			
<5 años	2 (2%)	2 (4%)	8 (6,5%)
5-12 años	34 (35%)	20 (41%)	66 (53,7%)
13-17 años	62 (63%)	27 (55%)	49 (39,8%)
Femenino/Masculino	1,6:1	1,5:1	1:1,4
Población Urbana	72%	78%	90%
Días de hospitalización $\pm$ DS	2,4 $\pm$ 1,7	3,5 $\pm$ 1,5	5 $\pm$ 2
Dengue Grave (Denco)	21 (21%)*	7 (14%)	30 (24%)*
Hipotensión	16 (16%)	5 (10%)	27 (22%)*
Signos de extravasación	2 (2%)	5 (10%)	30 (24%)*
Hemorragia Leve	42 (42%)	15 (30%)	30 (24%)
Hemorragia Severa	2 (2%)	1 (2%)	18 (14,5%)*
Compromiso visceral	24 (24%)*	3 (6%)	54 (44%)*
UCI	9 (9%)	6 (12%)	20 (24%)*
Mortalidad	1 (1%)	1 (2%)	2 (1,6%)

\*Diferencias estadísticamente significativas

**Tabla 2. Distribución de los pacientes del estudio según edad y sexo**

	<b>Periodo I (DENV 3) n= 98</b>	<b>Periodo II (DENV 1) n=49</b>	<b>Periodo III (DENV 2) n=123</b>
GB/mm <sup>3</sup> ( $\pm$ DS)	3200 $\pm$ 2100	3377 $\pm$ 2250	4270 $\pm$ 2450
Hemoglobina X $\pm$ DS (gr/dl)	11,75 $\pm$ 1,56	13,9 $\pm$ 1,2	13 $\pm$ 1,3
Hematocrito medio $\pm$ DS (%)	36 $\pm$ 5	41,7 $\pm$ 1,7	39 $\pm$ 4
Plaquetas/mm <sup>3</sup> ( $\pm$ DS)	161000 $\pm$ 78000	154277 $\pm$ 110079	125950 $\pm$ 75250
Plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup>	31 (31%)	10 (20%)	52 (42%)
Plaquetas <50.000/mm <sup>3</sup>	29 (29%)	6 (12%)	27 (22%)

**Tabla 3. Características Clínicas y Laboratoriales de los Pacientes con Compromiso Visceral**

	<b>Encefalitis n=15</b>	<b>Hepatitis n=65</b>	<b>Miocarditis n=3</b>
Edad Media	12 ± 5	11,7 ± 3,6	8,5 ± 7*
Días de Enfermedad	3 ± 1,8	5,4±2,4	4,3 ± 1
Días de Internación	4,8 ± 3,1	5 ± 3	8 ± 4
Signos de Extravasación	7%	36%	66%*
GB mm <sup>3</sup>	4300 ± 1800	3400 ± 1040	2750 ± 650*
Plaquetas mm <sup>3</sup>	133.430 ± 60.250	136.350 ± 60.600	58.000 ± 15.000*
Mortalidad	2 (13%)	1 (1,2%)	2 (67%)

\*Diferencias estadísticamente significativas

**Tabla 4. Comparación entre Fiebre de Dengue con compromiso visceral vs sin compromiso visceral**

Variable	Compromiso	Sin Compromiso	Valor p	OR	RR
	Visceral n= 81	Visceral n= 189			
Edad media	12,6 ± 3,2	13 ± 3,8	>0,05		
Femenino/Masculino	1,1:1	1:1,4	>0,05		
Días de enfermedad	4 ± 0,5	3,4 ± 1,7	>0,05		
GB/mm <sup>3</sup>	3271 ± 1096	4051 ± 2364	>0,05		
Plaquetas <100000 mm <sup>3</sup>	26	67	0,6	0,86	0,9
Extravasación de plasma	26	11	0,01	7,6	5,52
Hemoconcentración	22	58	0,56	0,84	0,89
Hipotensión	26	22	0,05	3,56	5,52
Mortalidad	4	0	0,05	-	-

## Discusión

El dengue constituye una enfermedad sistémica y dinámica que puede cursar como una enfermedad inaparente, leve o grave y representa un problema de salud en crecimiento en la región de las Américas (7-8).

Numerosos estudios han investigado los factores que podrían incidir en la severidad de las manifestaciones clínicas del dengue,

desde el estado inmunológico, la genética de poblaciones, los títulos de viremia, infección secundaria por serotipos heterólogos, el serotipo viral, aunque los estudios no son concluyentes (9).

Nuestros hallazgos enfocados a la población pediátrica han podido demostrar que el grupo etéreo mayormente comprometido fue el de los pacientes mayores de 10 años, la mayoría procedente de poblaciones urbanas.

Esta distribución etaria del dengue en Paraguay lo ubica como un país en vías de transición epidemiológica al comparar con la epidemiología del dengue en países del sudeste asiático, países que están experimentando actividad sostenida del virus del dengue desde hace más de tres décadas y donde el grupo etario principal de afección son niños menores de 5 años, asemejándose la situación del Paraguay a países con reciente introducción del dengue (10).

En cuanto al comportamiento clínico y severidad de los pacientes en los diversos períodos, hemos constatado mayor severidad en el periodo III, donde predominó la circulación del serotipo 2 del virus del dengue, lo cual no es de extrañar dada la asociación ya previamente reportada de mayor frecuencia de hipotensión, extravasación y hemorragias severas con este serotipo.

Numerosos reportes han investigado estos aspectos (edad y serotipo) siendo nuestros hallazgos coincidentes con los mismos. En este sentido, la Dra. Crisanta Rocha y colaboradores, en base a estudios de dengue en Nicaragua describieron la asociación de DENV-2 con hemorragia severa e hipotensión (11).

Aunque el grupo etario puede relacionarse a la presentación de complicaciones, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la edad y la presencia o no de compromiso visceral, siendo la edad media en años de los pacientes con compromiso visceral similar al de los pacientes sin esta complicación ( $12,6 \pm 3,2$  años vs  $13 \pm 3,8$  años,  $p > 0,05$ ). Sin embargo, al valorar a los pacientes con compromiso visceral entre sí, se encontró que la edad media de los pacientes que desarrollaron miocarditis fue significativamente menor.

Al analizar la presencia o no de compromiso visceral, fue durante la circulación de los serotipos DENV3 y DEN2 (Periodos I y III) que las manifestaciones de encefalitis, miocarditis o hepatitis fueron más frecuentes.

Numerosos reportes han investigado estos aspectos y nuestros hallazgos son coincidentes con los mismos. En este sentido, la presencia de compromiso visceral fue reportada por Vaughn y colaboradores. En Indonesia y por Pereira y colaboradores en Brasil, haciendo énfasis en la participación de DENV-3 en dichos casos (12).

Una medida de severidad de una epidemia de dengue se mide en base al requerimiento de hospitalización en unidad de cuidados intensivos, en la evaluación de la severidad, no resta importancia la magnitud de la trombocitopenia (13). En este sentido, una trombocitopenia profunda fue más común durante la circulación de DENV-2 y DEN-3. Además, una mayor frecuencia de hospitalización en unidad de cuidados intensivos se observó principalmente en el periodo de circulación del serotipo 2 (Periodo III), coincidente con estudios realizados por epidemiólogos del Brasil.

Las epidemias de dengue reportadas en esta serie han sido de mortalidad baja y similar en los 3 períodos (1%, 2% y 1,6%). Sin embargo, la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con compromiso visceral ( $p < 0,02$ ). Este grupo considerado como dengue con manifestaciones inusuales no están incluidos en la clasificación de dengue de la Organización Mundial de la Salud de 1997 (2), lo que ha llevado a la reconsideración de dicha clasificación y a la publicación de una nueva clasificación que contempla la mencionada debilidad.



## Conclusión

En conclusión, este estudio demuestra las características particulares de cada brote de dengue en cuanto a gravedad. En la experiencia de nuestro país, durante los brotes causados por DENV-3 y DENV-2 se observó mayor frecuencia de casos graves (incluidos los casos con compromiso visceral) en comparación con el brote causado por DENV-1. Los hallazgos reportados en el presente estudio contribuirán a la mejor caracterización del potencial patogénico de los distintos serotipos de dengue en poblaciones humanas

## Referencias

1. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C. Perfil Pediatric Dengue Vaccine Initiative, 2009. Global Burden of Dengue. Available at: [http://www.pdvi.org/about\\_dengue/GBD.asp](http://www.pdvi.org/about_dengue/GBD.asp).
2. WHO: Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009.
3. Srikiatkachorn A, Rothman AL, Gibbons RV et al. Dengue-how best to classify it. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 563-7.
4. Shah I. Dengue and liver disease. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 993-4.
5. Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. *J Infect Dis* 2008; 197:817-24.
6. Sharp TW, Wallace MR, Hayes CG, et al. Dengue fever in U.S. troops during Operation Restore Hope, Somalia, 1992-1993. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53:89.
7. Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002;
8. Araya S, Avalos C, Duarte M, Sanabria G, Apodaca S, Lovera D y Arbo A. Clinical Behavior of Dengue in children in recent years in Paraguay. *Rev Inst Med Trop* 2010; 51:13-18
9. Malik A, Earhart K et al. Dengue hemorrhagic fever outbreak in children in Port Sudan. *Journal of Infection and Public Health* (2011) 4; 1-6
10. Rocha et al Serotype specific differences in clinical manifestations of Dengue. *Am J Trop med hyg* 74(3) 2006: 449\_456
11. Agarwal M, Giri S, Sharma V. Dengue causing fulminant hepatitis in a hepatitis B virus carrier. *BioScience Trends*. 2011; 5(1):44-45.
12. Khongphatthanayothin A, Suesaowalak M, Muangmingsook S, et al. Hemodynamic profiles of patients with dengue hemorrhagic fever during toxic stage: an echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2003; 29:570-574
13. Lawn SD, Tilley R, Lloyd G et al. Dengue hemorrhagic fever with fulminant hepatic failure in an immigrant returning to Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases* 2003. 37, e1-e4.

---

Fecha de recepción: 10 de diciembre de 2014

Fecha de aceptación: 07 de agosto de 2015

Solicitud de Sobretiros:

Dra. Soraya Araya  
Servicio de Pediatría  
Instituto de Medicina Tropical  
[sorayaraya@gmail.com](mailto:sorayaraya@gmail.com)